# 精细化工产品手册

# 药物

周学良 主编
项斌 高建荣 编

化学工业出版社
精细化工出版中心

# 精细化工产品手册

- 日用化学品
- 颜料
- 涂料
- 功能高分子材料
- 胶粘剂
- 橡塑助剂
- 精细化工助剂
- 催化剂
- 常用试剂与高纯物
- 生物化学品
- 信息用化学品
- 药物

ISBN 7-5025-4115-2

9 787502 541156 >

ISBN 7-5025-4115-2/TQ·1620　　定价：58.00元

精细化工产品手册

# 药　　物

周学良　主编
项　斌　高建荣　编

化学工业出版社
精细化工出版中心
·北　京·

（京）新登字039号

**图书在版编目（CIP）数据**

药物/周学良主编；项斌，高建荣编.—北京：化学工业出版社，2002.12
（精细化工产品手册）
ISBN 7-5025-4115-2

Ⅰ.药… Ⅱ.①周…②项…③高… Ⅲ.药物-手册 Ⅳ.TQ46-62

中国版本图书馆CIP数据核字（2002）第069578号

精细化工产品手册
**药　　物**
周学良　主编
项　斌　高建荣　编
责任编辑：徐　蔓
文字编辑：刘家新
丁建华
林　媛
徐延荣
责任校对：洪雅姝
封面设计：于　兵
*
化学工业出版社
精细化工出版中心　出版发行
（北京市朝阳区惠新里3号　邮政编码100029）
发行电话：（010）64982530
http://www.cip.com.cn
*
新华书店北京发行所经销
北京市燕山印刷厂印刷
三河市东柳装订厂装订
开本850毫米×1168毫米 1/32　印张25　字数957千字
2003年1月第1版　2003年1月北京第1次印刷
ISBN 7-5025-4115-2/TQ·1620
定　价：58.00元

**版权所有　违者必究**
该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

# 内 容 提 要

本书系统介绍了1985年以来世界各国上市的新药以及有发展潜力、尚在开发中的药物共500多个品种。全书按用途、药理和化学结构相结合的方式进行分类。每个品种均分栏目介绍了中英文名称、结构式、分子式、相对分子质量、性状、制法、规格、用途、生产厂家、参考资料，书后附有中文索引、英文索引和主要参考文献。内容真实可靠，编排严谨，检索方便。

本书可供药物合成领域的管理人员、科技人员和生产、销售人员阅读。也可作为精细化工、有机化工和医学专业的师生及科研人员参考。

# 前　言

本书收集的药物包括1985年以来世界各国上市的新药以及有发展潜力、尚在开发中的药物。

全书按用途、药理和化学结构相结合的方式进行分类。对于有共同药理作用的药物，如拟肾上腺素和抗肾上腺素药物、拟胆碱和抗胆碱药物、抗组胺药物等，分列一章。每章开头有对该章药物的简短说明。每章中再分小类，在小类中尽量将结构相似的药物归于一起。同一种药物有多种用途时，该药物归在主要用途一章中。

书中收集的药物均分栏介绍其中文通用名（或常用名）及英文通用名（或常用名）、在美国《化学文摘》上的登录号、其它名称、结构式、分子式、相对分子质量、性状、制法、规格、用途、生产厂家、参考资料等。

中、英文通用名一般以中华人民共和国卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》为准则。如在该书中未收载，则英文通用名参照国际非专利药名（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances，INN），中文通用名依据《中国药品通用名称》的准则进行翻译。

在其它名称栏中的别名栏中，包括该药物的其它中、英文常用名、简称、缩写、俗名和商品名等。

性状栏同时收集了该药物的急性毒性数据（数据的表示方式参考《Merck Index》第12版）；用途栏内介绍的药物使用范围、方法仅供读者参考，具体使用要遵医嘱；生产厂家一栏列出该药物的开发商和国内主要生产厂家。

在每一个产品的参考资料一栏中，为节省篇幅，参考书仅列出书名、出版年份、页码或红外光谱号；Merck Index 12th后面数字为该药物在《Merck Index》第12版中编号；S后面数字为英国药典中该药物的红外光谱号。有关的作者、出版单位等参见主要参考文献。

每种药物的盐类（如钠盐、盐酸盐、硫酸盐等）和常用的酯类化

合物，均列在此种药物中介绍，在性状一栏中给出其分子式和美国《化学文摘》登录号，并在其它名称一栏中给出其俗名和商品名等；但较新的酯类化合物独立收集。

文中常用的符号及缩写如下：

| | |
|---|---|
| $[\alpha]_D^{20}$ | 旋光度，下标为光源，上标为温度 |
| $n_D^{20}$ | 折射率，下标为光源，上标为温度 |
| $d_4^{23}$ | 相对密度，指一定体积的该物质在23℃下的质量与等体积纯水在4℃下的质量之比 |
| $E_{1cm}^{1\%}$ | 消光度，下标为槽的厚度，上标为样品的浓度 |
| ε | 分子消光系数 |
| mp | 熔点 |
| bp | 沸点 |
| pH | 酸碱度 |
| pKa | 电解质电离常数倒数的对数 |
| Ac | 乙酰基 |
| Bz | 苯甲酰基 |
| Bzl | 苄基 |
| Bu | 丁基 |
| Et | 乙基 |
| Me | 甲基 |
| Ph | 苯基 |
| Pr | 丙基 |
| Ts | 对甲苯磺酰基 |
| 7-ACA | 7-氨基头孢烷酸 |
| 7-ACT | 7-氨基头孢三嗪 |
| 6-APA | 6-氨基青霉烷酸 |
| DCC，DCCD | 二环已基碳二亚胺 |
| DMA | *N*，*N*-二甲基乙酰胺 |
| DMF | *N*，*N*-二甲基甲酰胺 |

| | |
|---|---|
| DMSO | 二甲基亚砜 |
| THF | 四氢呋喃 |
| IR | 红外光谱 |
| UV | 紫外光谱 |
| USP | 美国药典 |
| DE | 德国专利 |
| EP | 欧洲专利 |
| GB | 英国专利 |
| JP | 日本专利 |
| US | 美国专利 |
| WO | 世界专利 |

本书由吴元耀高级工程师审稿，在此深表谢意。

药物的数量众多，发展迅速。由于编者水平所限，本书疏漏或谬误之处恐在所难免，敬请各位专家、读者赐教为盼。

编　者

2001 年 12 月

# 《精细化工产品手册》编写说明

一、《精细化工产品手册》（以下简称《手册》）是一套全面介绍精细化工产品的综合性大型工具书。全套书共划分 12 个分册。计为：

（1）日用化学品
（2）颜料
（3）涂料
（4）功能高分子材料
（5）胶粘剂
（6）橡塑助剂
（7）精细化工助剂
（8）催化剂
（9）常用试剂与高纯物
（10）生物化学品
（11）信息用化学品
（12）药物

《手册》注重面向生产实际，面向市场经济，为读者提供尽可能丰富、翔实的技术信息和市场信息。全套书整体设计科学，布局合理，覆盖面全，分类严谨，内容翔实，切合国情。尤其注意了与时代同步的新技术、新产品、新信息。在出版体例上，力求做到编排得体，栏目清楚、醒目，检索手段齐全，查找方便。

二、《手册》每一分册均按各自产品分类逐一编号，每一分册的编号均有 5 位数字组成，前两位数字为该分册的章号，第三位数字为节号，后两位数字为产品编号。

现以《手册》日用化学品分册为例，说明如下。

**01410 硫磺皂 Sulfur soap**

01——表示该品种排在第一章；

4——表示该品种排在第四节；

10——表示该品种在第一章第四节中的顺序号。

三、《手册》收编产品的范围

1. 国内现行生产的各种精细化工产品。

2. 经鉴定合格、处于中试或扩大试制中的新产品。

3. 一些尚处于科研成试制阶段，但有投产前景的新产品。

4. 国内合资或外商独资企业产品。

5. 老产品一度停产，随市场变化有可能恢复生产的产品。

四、《手册》栏目

在每章、节介绍具体产品之前，一般撰有一段概述性文字，高度概括该类产品的现状、特点，在国民经济中的地位、作用和未来发展趋势等。

**1. 中、英文产品名** 一般取通用名作为主名称。

**2. 别名** 区别于主名称之外的其他中、英文名称。

**3. 结构式或组成** 凡化合物，或列结构式，或列示性式、分子式，有的还列出相对分子质量。混合物或复配物列主要成分或组成。

**4. 性状** 一般包括主要性质、性能。

**5. 质量标准** 一般均列出国内标准。依序按国家标准、行业标准、地方标准、企业标准进行考虑，只列一种，原则是有上一级的不列下一级。

为促进与国际接轨，有些产品列出部分国外标准。

没有标准的产品，列出了具体性能指标或质量标准，以资参考。

**6. 用途** 简明、扼要列出产品的主要应用，有些产品视具体情况还列出用法、用量、参考配方及有关操作工艺。

**7. 制法** 或以文字叙述，或以方框工艺流程图，或以化学反应式，或采取相互参照方式，予以介绍。

**8. 生产厂家** 视生产规模、技术水平、产品质量和地域分布的具体情况列出。

五、索引

《手册》每一分册的书末都编有产品的中文名汉语拼音索引和英文名称索引。

六、附录

视各专业分册的具体情况，编有必要的附录。

# 目　　录


第一章　抗生素 …… 1
第一节　β-内酰胺类抗生素 …… 1
01113　替卡西林钠 …… 1
01114　阿扑西林 …… 3
01115　仑氨西林 …… 5
01116　替莫西林 …… 7
01117　美西林 …… 9
01118　舒他西林 …… 10
01119　头孢曲松 …… 13
01120　头孢匹罗 …… 15
01121　头孢呋辛 …… 17
01122　头孢呋辛酯 …… 20
01123　头孢噻肟钠 …… 21
01124　头孢甲肟 …… 23
01125　头孢哌酮 …… 24
01126　头孢克洛 …… 27
01127　头孢唑肟 …… 30
01128　头孢他啶 …… 32
01129　头孢尼西 …… 36
01130　头孢地尼 …… 37
01131　头孢克肟 …… 39
01132　头孢拉宗 …… 44
01133　头孢匹胺 …… 45
01134　头孢咪唑 …… 48
01135　头孢特仑 …… 50
01136　头孢泊肟酯 …… 51
01137　头孢地秦 …… 53
01138　头孢替安 …… 55
01139　头孢他美 …… 57
01140　头孢唑南 …… 58
01141　头孢丙烯 …… 60
01142　头孢布烯 …… 62
01143　头孢吡肟 …… 64
01144　头孢卡品酯 …… 67
01145　头孢唑兰 …… 69
01146　硫霉素 …… 71
01147　克拉维酸 …… 73
01148　氨曲南 …… 74
01149　亚胺培南 …… 75
01150　法罗培南 …… 79
01151　西司他丁 …… 80
01152　舒巴坦 …… 82
01153　三唑巴坦 …… 84
01154　氯碳头孢 …… 87
01155　氟氧头孢 …… 90
01156　卡芦莫南 …… 93
第二节　大环内酯类抗生素 …… 96
01206　地红霉素 …… 96
01207　罗红霉素 …… 97
01208　克拉霉素 …… 98
01209　氟红霉素 …… 100
01210　阿奇霉素 …… 102
01211　罗他霉素 …… 103
01212　他克美司 …… 106
第三节　氨基糖苷类抗生素 …… 108
01307　奈替米星 …… 108
01308　阿司米星 …… 109
01309　阿贝卡星 …… 111
01310　异帕米星 …… 113
第四节　多肽多烯类抗生素 …… 114

01406　环孢素…… 115
01407　替考拉宁…… 116
01408　培洛霉素…… 118
第五节　利福霉素类抗生素 …… 119
01502　利福布汀…… 120
01503　利福喷汀…… 121
01504　利福昔明…… 122
第六节　其它抗生素 …… 123
01602　阿柔比星…… 123
01603　表柔比星…… 125
01604　盐酸佐柔比星…… 126
01605　吡柔比星…… 127
01606　伊达比星…… 129
01607　莫匹罗星…… 130
**第二章　抗病源性微生物药** …… 132
第一节　抗病毒药物 …… 132
02102　盐酸金刚乙胺…… 132
02103　阿昔洛韦…… 133
02104　喷昔洛韦…… 135
02105　更昔洛韦…… 136
02106　泛昔洛韦…… 138
02107　昔多呋韦…… 139
02108　司他夫定…… 141
02109　齐多夫定…… 142
02110　拉米夫定…… 143
02111　去羟肌苷…… 145
02112　扎西他滨…… 148
02113　碘代酚…… 149
02114　膦甲酸钠…… 149
02115　二硫卡钠…… 151
02116　阿托伐醌…… 151
02117　地拉呋定…… 152
02118　沙奎那韦…… 153
02119　吲地那韦…… 156
02120　瑞托那韦…… 157
02121　奈韦拉平…… 159
02122　3-亚硝基苯甲酰胺 …… 160
02123　艾法韦瑞…… 160
第二节　抗真菌感染药物 …… 162
02206　硫康唑…… 163
02207　拉诺康唑…… 164
02208　盐酸齐诺康唑…… 165
02209　布康唑…… 166
02210　氯康唑…… 167
02211　硝酸芬替康唑…… 167
02212　舍他康唑…… 168
02213　硝酸奥昔康唑…… 169
02214　联苯苄唑…… 171
02215　氟康唑…… 172
02216　伊曲康唑…… 174
02217　沙康唑…… 176
02218　萘替芬…… 178
02219　特比萘芬…… 180
02220　盐酸布替萘芬…… 181
02221　环吡酮…… 182
02222　阿莫罗芬…… 183
第三节　喹诺酮类药物 …… 184
02303　依诺沙星…… 185
02304　托氟沙星…… 186
02305　诺氟沙星…… 188
02306　环丙沙星…… 191
02307　洛美沙星…… 194
02308　司氟沙星…… 197
02309　培氟沙星…… 199
02310　氟罗沙星…… 200
02311　替马沙星…… 202
02312　沙氟沙星…… 203
02313　莫西沙星…… 204
02314　特伐沙星…… 205
02315　格帕沙星…… 206

02316　氧氟沙星…… 207
02317　左氧氟沙星…… 210
02318　帕楚沙星…… 213
02319　芦氟沙星…… 215
第四节　其它抗菌药物 …… 218
02415　溴莫普林…… 218
02416　奥替尼啶…… 219
**第三章　抗肿瘤药** …… 221
第一节　烷化剂抗肿瘤药物 …… 221
03119　雷莫司汀…… 222
03120　福莫司汀…… 223
第二节　抗代谢物抗肿瘤药物 … 224
03206　乙嘧替氟…… 225
03207　去氧氟尿苷…… 226
03208　安吖啶…… 227
03209　戈舍瑞林…… 228
03210　喷司他丁…… 229
03211　氟达拉滨…… 231
03212　米替福新…… 232
03213　克拉屈滨…… 233
03214　兰替特唑…… 234
03215　替莫唑胺…… 235
第三节　动植物类抗肿瘤药物 … 236
03303　长春地辛…… 236
03304　长春瑞滨…… 238
03305　香菇多糖…… 239
03306　紫杉醇…… 240
03307　多紫杉醇…… 242
03308　伊立替康…… 244
03309　托扑替康…… 247
第四节　其它抗肿瘤药物 …… 247
03402　比生群…… 247
03403　雷佐生…… 248
03404　卡铂…… 249
03405　异丙铂…… 250
03406　奥沙利铂…… 251
03407　恩洛铂…… 251
03408　折尼铂…… 253
03409　必卡鲁胺…… 254
03410　托瑞米芬…… 254
03411　米曲唑…… 256
03412　法倔唑…… 256
03413　阿纳托唑…… 257
03414　氯尼达明…… 257
03415　亮丙瑞林…… 259
03416　氟他胺…… 260
03417　奥曲肽…… 261
03418　福美坦…… 263
03419　依西美坦…… 263
**第四章　麻醉用药** …… 265
第一节　全身麻醉药 …… 265
04105　异氟烷…… 265
04106　七氟烷…… 266
04107　地氟烷…… 267
04108　丙泊酚…… 267
第二节　局部麻醉药 …… 268
04211　罗哌卡因…… 268
第三节　肌肉松弛药 …… 269
04308　苯磺阿曲库铵…… 270
04309　泮库溴铵…… 272
04310　维库溴铵…… 273
04311　哌库溴铵…… 274
04312　罗库溴铵…… 276
04313　多库氯铵…… 277
04314　米库氯铵…… 278
04315　西托溴铵…… 279
**第五章　中枢神经系统用药** …… 281
第一节　解热镇痛药 …… 281
05109　丙帕他莫…… 281
第二节　非甾体消炎药 …… 282

05203　吲哚美辛法呢酯…… 283
05204　阿西美辛…… 284
05205　替尼达普…… 287
05206　舒林酸…… 289
05207　依托度酸…… 291
05208　醋氯芬酸…… 292
05209　氯苯扎利…… 293
05210　布替布芬…… 294
05211　氟比洛芬酯…… 294
05212　阿明洛芬…… 295
05213　洛索洛芬…… 296
05214　扎托洛芬…… 297
05215　替诺昔康…… 298
05216　氯诺昔康…… 299
05217　美洛昔康…… 300
05218　屈噁昔康…… 301
05219　尼美舒利…… 302
05220　金诺芬…… 303
05221　布西拉明…… 304
05222　酮咯酸…… 305
05223　来氟米特…… 308
05224　泊拉得可…… 309
05225　诺菲呋酮…… 309
第三节　镇痛药 …… 311
05312　瑞芬太尼…… 311
05313　地佐辛…… 311
05314　依他佐辛…… 313
05315　舒马普坦…… 313
05316　氟吡汀…… 314
第四节　精神病治疗药 …… 315
05408　氯哌噻吨…… 316
05409　舍吲哚…… 317
05410　左舒必利…… 318
05411　盐酸舒托必利…… 320
05412　瑞莫必利…… 320
05413　奈莫必利…… 321
05414　奥氮平…… 322
05415　莫沙帕明…… 323
05416　利培酮…… 324
05417　齐拉西酮…… 325
05418　噻帕西酮…… 326
05419　巴塞普令…… 327
05420　吗氯贝胺…… 327
05421　氟西汀…… 329
05422　坦帕明…… 331
05423　托洛沙酮…… 332
05424　奈法唑酮…… 333
05425　坦度螺酮…… 334
05426　帕罗西汀…… 334
05427　噻奈普汀…… 336
05428　司普替林…… 337
05429　西酞普兰…… 338
05430　安非他酮…… 339
05431　盐酸舍曲林…… 340
05432　文拉法辛…… 342
05433　度洛西汀…… 344
05434　阿屈非尼…… 345
05435　夸西泮…… 346
05436　氟托西泮…… 347
05437　美他西泮…… 348
05438　丁螺环酮…… 349
05439　阿吡坦…… 352
05440　唑吡坦…… 352
05441　帕秦克隆…… 353
第五节　镇静催眠药 …… 354
05511　溴替唑仑…… 354
05512　佐匹克隆…… 356
05513　拆帕隆…… 357
05514　利马扎封…… 358
第六节　中枢兴奋药（包括脑功能

代谢激活药）…… 359
05610　奥拉西坦…… 359
05611　茴拉西坦…… 361
05612　奈非西坦…… 363
05613　左乙拉西坦…… 363
05614　奈拉西坦…… 364
05615　盐酸茚洛秦…… 365
05616　艾地苯醌…… 368
05617　培高利特…… 369
05618　二苯美伦…… 371
05619　尼唑苯酮…… 372
05620　洛米茶碱…… 373
05621　丙戊茶碱…… 374
05622　他克林…… 374
05623　溴长春胺…… 375
05624　依昔苯酮…… 376
05625　恩他卡朋…… 377
第七节　抗癫痫药 …… 378
05708　奥卡西平…… 378
05709　拉莫三嗪…… 379
05710　唑尼沙胺…… 380
05711　拉扎贝胺…… 380
05712　普拉克索…… 381
05713　他利克索…… 382
05714　罗匹尼罗…… 383
05715　氨己烯酸…… 383
05716　非尔氨酯…… 384
05717　加巴喷丁…… 385
05718　卤加比…… 386
05719　噻加宾…… 387
**第六章　抗寄生虫病药物** …… 388
06109　阿苯达唑…… 388
06110　奥苯达唑…… 389
06111　吡喹酮…… 390
06112　伊维菌素…… 392
06113　卤泛群…… 393
06114　依氟鸟氨酸…… 395
**第七章　拟肾上腺素和抗肾上腺素药** …… 397
第一节　拟肾上腺素药 …… 397
07106　溴莫尼定…… 397
07107　马布特罗…… 398
07108　福莫特罗…… 401
07109　特布他林…… 403
07110　班布特罗…… 404
07111　沙美特罗…… 405
07112　阿可乐定…… 406
07113　丙卡特罗…… 407
第二节　抗肾上腺素药 …… 408
07207　左布诺洛尔…… 408
07208　索他洛尔…… 409
07209　酒石酸美托洛尔…… 410
07210　倍他洛尔…… 411
07211　艾司洛尔…… 413
07212　贝凡洛尔…… 414
07213　布尼洛尔…… 415
07214　卡维地洛…… 416
07215　阿罗洛尔…… 417
07216　比素洛尔…… 419
07217　特他洛尔…… 419
07218　盐酸氨磺洛尔…… 420
07219　塞利洛尔…… 421
07220　尼普地洛…… 423
07221　盐酸替利洛尔…… 428
07222　波吲洛尔…… 429
07223　地来洛尔…… 429
07224　达哌唑…… 431
**第八章　心脑血管药物** …… 432
第一节　强心药 …… 432
08106　米力农…… 432

08107　奥普力农…… 433
08108　依诺昔酮…… 434
08109　伊马唑旦…… 435
08110　维司力农…… 435
08111　地诺帕明…… 437
08112　多培沙明…… 438
08113　半富马酸扎莫特罗…… 439
08114　匹莫苯…… 440
08115　左西孟旦…… 444
第二节　抗心律失常药 …… 445
08211　莫雷西嗪…… 445
08212　恩卡尼…… 446
08213　氟卡尼…… 447
08214　劳卡尼…… 449
08215　吡西卡尼…… 450
08216　西苯唑啉…… 451
08217　多非利特…… 451
08218　伊布利特…… 453
08219　阿兹米利…… 454
08220　腺苷…… 455
08221　盐酸替拉西秦…… 455
第三节　抗心绞痛药 …… 456
08304　单硝酸异山梨酯…… 457
08305　尼群地平…… 457
08306　尼莫地平…… 459
08307　尼索地平…… 460
08308　非洛地平…… 461
08309　伊拉地平…… 462
08310　阿雷地平…… 463
08311　氨氯地平…… 463
08312　尼伐地平…… 465
08313　马尼地平…… 466
08314　贝尼地平…… 469
08315　拉西地平…… 471
08316　巴尼地平…… 472
08317　西尼地平…… 472
08318　苄普地尔…… 473
08319　达唑氧苯…… 475
08320　替洛非巴…… 476
08321　尼可地尔…… 479
08322　伊洛前列素…… 480
08323　法舒地尔…… 480
08324　司莫地尔…… 481
第四节　抗高血压药 …… 485
08409　特拉唑嗪…… 485
08410　盐酸布那唑嗪…… 486
08411　盐酸阿夫唑嗪…… 488
08412　多沙唑嗪…… 489
08413　卡托普利…… 490
08414　依那普利…… 493
08415　螺普利…… 495
08416　赖诺普利…… 497
08417　咪达普利…… 501
08418　喹那普利…… 503
08419　西拉普利…… 504
08420　雷米普利…… 506
08421　培哚普利…… 509
08422　地拉普利…… 510
08423　阿拉普利…… 513
08424　福辛普利…… 514
08425　贝那普利…… 515
08426　群多普利…… 516
08427　氟司喹南…… 517
08428　吡那地尔…… 518
08429　莫索尼定…… 519
08430　噻美尼定…… 520
08431　利美尼定…… 521
08432　卡屈嗪…… 522
08433　酮色林…… 523
08434　屈昔多巴…… 524

08435　非诺多泮…… 525
08436　氯沙坦…… 526
08437　依普沙坦…… 527
08438　缬沙坦…… 529
08439　依比沙坦…… 530
08440　卡地沙坦…… 531
第五节　降血脂药 …… 533
08507　环丙贝特…… 534
08508　苄氯贝特…… 535
08509　吉非贝齐…… 536
08510　洛伐他汀…… 538
08511　氟伐他汀钠…… 539
08512　辛伐他汀…… 541
08513　普伐他汀…… 544
08514　阿托他汀…… 545
08515　阿昔莫司…… 547
08516　普罗布考…… 547
第六节　周围血管扩张药 …… 549
08606　长春西丁…… 549
08607　萘呋胺…… 550
**第九章　拟胆碱药和抗胆碱药** … 553
09009　哌仑西平…… 553
09010　氟托溴铵…… 555
09011　噻托溴铵…… 557
09012　呫诺美林…… 558
**第十章　抗组胺药** …… 559
第一节　组胺 $H_1$ 受体拮抗剂 … 559
10109　司他斯汀…… 559
10110　阿伐斯汀…… 560
10111　依巴斯汀…… 561
10112　左卡巴斯汀…… 561
10113　西替利嗪…… 562
10114　氯雷他定…… 563
10115　特非那定…… 564
10116　芬非那定…… 565
10117　阿司咪唑…… 568
10118　奥沙米特…… 569
第二节　组胺 $H_2$ 受体拮抗剂 … 570
10201　西咪替丁…… 570
10202　法莫替丁…… 571
10203　乙酸罗沙替丁…… 572
10204　雷尼替丁…… 573
10205　尼扎替丁…… 574
**第十一章　呼吸系统用药** …… 577
第一节　镇咳药 …… 577
11108　羟丙哌嗪…… 577
第二节　祛痰药 …… 579
11203　吡西替柳…… 579
11204　氨溴索…… 579
第三节　平喘药 …… 581
11305　恩丙茶碱…… 581
11306　多索茶碱…… 582
11307　奈多罗米…… 583
11308　氮䓬斯汀…… 585
11309　氨来呫诺…… 586
11310　瑞吡司特…… 587
11311　他扎司特…… 588
11312　吡嘧司特…… 588
11313　曲尼司特…… 589
11314　异丁司特…… 590
11315　扎夫司特…… 590
11316　塞曲司特…… 592
11317　莫特司特…… 593
11318　齐留通…… 596
**第十二章　消化系统用药** …… 598
第一节　消化性溃疡治疗药 …… 598
12103　西沙必利…… 598
12104　奥美拉唑…… 599
12105　兰索拉唑…… 600
12106　泮托拉唑…… 602

12107　奥沙拉秦…… 602
12108　美沙拉秦…… 603
12109　伊索拉定…… 605
12110　贝前列素…… 606
12111　曲昔派特…… 607
12112　普劳诺托…… 608
12113　盐酸贝奈克酯…… 609
12114　螺佐呋酮…… 610
12115　西尼必利…… 612
12116　瑞巴派特…… 613
12117　西曲酸酯…… 615
第二节　止吐及催吐药 …… 616
12203　阿立必利…… 616
12204　多潘立酮…… 617
12205　昂丹司琼…… 619
12206　盐酸格拉司琼…… 621
12207　托烷司琼…… 622
12208　阿扎司琼…… 623
12209　多拉司琼…… 624
第三节　泻药及止泻药 …… 625
12302　利达脒…… 626
12303　洛哌丁胺…… 627
第四节　抗胰腺炎药物 …… 628
12401　甲磺酸加贝酯…… 629
12402　萘莫司他…… 630
12403　卡莫司他…… 631
第五节　肝病用药 …… 631
12501　硫普罗宁…… 632
12502　马洛替酯…… 634
**第十三章　血液系统用药** …… 636
13204　吲哚布芬…… 636
13205　达曲班…… 637
13206　噻氯匹定…… 638
13207　奥扎格雷…… 640
13208　伊波格雷…… 641
13209　阿那格雷…… 642
13210　氯吡格雷…… 644
13211　阿加曲班…… 645
13212　西洛他唑…… 646
13213　氯克罗孟…… 647
**第十四章　激素及其有关药物** … 649
第一节　前列腺素 …… 649
14101　前列地尔…… 649
14102　米索前列醇…… 650
14103　恩前列素…… 651
14104　罗沙前列醇…… 652
14105　奥诺前列素 …… 653
14106　利马前列素…… 654
14107　拉坦前列素…… 655
14108　依前列醇…… 656
第二节　性激素与促性激素 …… 657
14204　依立雄胺…… 658
14205　奥生多龙…… 659
14206　那法瑞林…… 662
14207　尼鲁米特…… 663
14208　孕三烯酮…… 663
第三节　避孕药 …… 665
14307　米非司酮…… 665
14308　去氧孕烯…… 667
14309　孕二烯酮…… 669
14310　环氧司坦…… 672
14311　森可曼…… 673
第四节　肾上腺皮质激素与促肾上腺皮质激素 …… 675
14407　酯丙甲泼尼龙…… 675
14408　双丙酸阿氯米松…… 676
14409　糠酸莫米松…… 677
14410　卤米松…… 679
14411　丁酸丙酸氢可的松…… 680
14412　丙酸氟替卡松…… 680

14413　地夫可特…… 681
14414　丙酸地泼罗酮…… 683
14415　丙酸乌倍他索…… 684
14416　泼尼卡酯…… 685
14417　角鲨胺…… 687
第五节　糖尿病治疗药 …… 690
14508　曲格列酮…… 690
14509　格列美脲…… 692
14510　吡格列酮…… 693
14511　托瑞司他…… 694
14512　依帕司他…… 696
14513　阿卡波糖…… 697
14514　罗格列酮…… 697
14515　瑞格列奈…… 698
**第十五章　其它药物** …… 700
第一节　皮肤用药 …… 700
15102　异维 A 酸 …… 700
15103　阿维 A …… 701
15104　卡泊三醇…… 702
15105　他卡西醇…… 706
15106　马索罗酚…… 708
第二节　解毒药 …… 709
15206　氟马西尼…… 709
15207　氨磷汀…… 711
15208　纳美芬…… 712
15209　洛非西定…… 713
第三节　诊断用药 …… 714
15309　碘克沙醇…… 714
15310　钆双胺…… 715
第四节　其它药物 …… 715
15405　帕瑞唑胺…… 715
15406　阿佐塞米…… 718
15407　芬氟拉明…… 719
15408　西布曲明…… 721
15409　罗莫肽…… 722
15410　非那雄胺…… 724
15411　棕榈胆磷…… 726
15412　依普黄酮…… 726
15413　雷洛昔芬…… 728
15414　沙丙蝶呤…… 729
15415　帕米膦酸…… 730
15416　阿仑膦酸…… 730
15417　组氨瑞林…… 731
15418　利鲁唑…… 732
15419　卡麦角林…… 733
15420　替鲁膦酸…… 734
15421　胍立莫司…… 734
15422　托特罗定…… 737
15423　西地那非…… 738
**主要参考文献** …… 742
**中文索引** …… 745
**英文索引** …… 755

# 第一章　抗　生　素

按化学结构分类，抗生素可分为 β-内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类、多肽多烯类、氯霉素类、林可霉素类、利福霉素类和其它抗生素。

## 第一节　β-内酰胺类抗生素

在抗生素中，β-内酰胺类抗生素是发展得最快、也是数量最多的一类，它们的分子中都含有 β-内酰胺的结构。按其结构不同，β-内酰胺类抗生素又可分为典型的 β-内酰胺类抗生素和非典型的 β-内酰胺类抗生素。为了方便，我们把 β-内酰胺类抗生素分为青霉素类、头孢菌素类和其它 β-内酰胺类抗生素。青霉素和头孢菌素同属典型的 β-内酰胺类抗生素，它们的数量占了抗生素药物的大部分，也是临床上用得最多的抗生素药物。尤其是头孢菌素，近几年发展很快，出现了许多新的药物。各国的药典对此类药物的收录也很多，其中如头孢丙烯（Cefprozil），虽在 1992 年才上市，但美国药典 23 版已有收录。其它 β-内酰胺类抗生素，包括一些非典型的 β-内酰胺类抗生素，如青霉烯类、氧杂头孢烯类、碳青霉烯类、碳头孢烯类、单环 β-内酰胺类及 β-内酰胺酶抑制剂等。这些药物，都是在对典型的 β-抗生素进行结构改造过程中发现的一些全新的结构类型的抗生素，是一些很有发展前途的药物。如属于碳头孢烯类的氯碳头孢（Loracarbef），在 1992 年才上市，而美国药典 23 版已有收录。

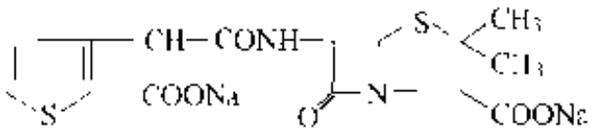
β-内酰胺类抗生素的合成，现在多采用半合成法。其侧链酰胺键的形成，是此类抗生素合成中的共性。其形成的方式有直接酰化法、酰氯法、酸酐法和活性酯酰化法等。

**01113　替卡西林钠　Ticarcillin Disodium**　　**[4697-14-7]**

**其它名称**　学名：[2*S*-[2α,5α,6β(*S**)]]-6-[(羧基-3-噻吩乙酰基)氨基]-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸二钠盐；[2*S*-[2α,5α,6β(*S*')]]-6-[(Carboxy-3-thienylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid disodium salt

别名：替卡西林二钠盐；替卡西林；Ticarcillin；羧噻吩青霉素钠；的卡西林；Ticar；Ticalpenin；Aerugipen；Monapen；Neoanabactyl；BRL-2288

**结构式**



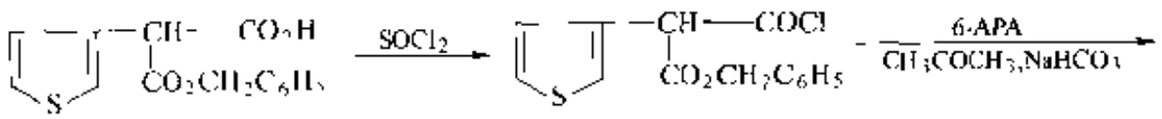
**分子式** $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_5S_2$

**相对分子质量** 428.38

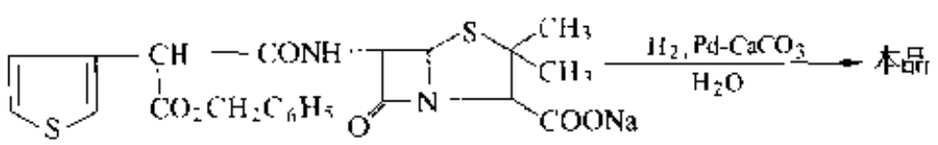
**性状** 乳白色非结晶性粉末，有引湿性。易溶于水（>100g/100ml），得到的澄清溶液的 pH 值为 6.0～8.0，水溶液相对稳定；酸性溶液相对不稳定。

**制法** 方法 1：1.38g (5mmol)(噻吩-3-基)丙二酸单苄酯（Ⅰ）和 2.5ml 二氯亚砜，在 50～55℃下加热 1h，再在 60～65℃下加热 10min。在减压和低于 30℃下，除去过剩的二氯亚砜，最后可以加入 1ml 苯，在高真空下利用共沸去除痕量的二氯亚砜，剩下的是黄色油状的（噻吩-3-基）丙二酸单苄酯酰氯（Ⅱ）。把该酰氯（Ⅱ）溶于 10ml 干燥丙酮，在搅拌和蒸汽浴上，加入 1.08g（5mmol）6-APA、15ml1mol/L 碳酸氢钠和 5ml 丙酮的混合溶液，当反应开始进行后，将反应液在室温下继续搅拌 45min。反应液用乙醚 (3×25ml)洗后，再用约 11ml1mol/L 盐酸酸化至 pH ≈ 2，然后用乙醚 (3×15ml)萃取该酸性水溶液。萃取液用活性炭和硫酸镁一起脱色 5min。过滤，摇晃淡黄色的滤液和约 4ml1mol/L 碳酸氢钠，得到 pH 值为 7～7.5的水溶性萃取液，该水溶性萃取液在低温低压浓缩后，剩余物加入异丙醇一起搅拌，直到混合物中含 10% 水为止。此时开始结晶，在 0℃下放置过夜使结晶完全。得白色结晶的 α-（苄氧羰基）-3-噻吩甲基青霉素钠（Ⅲ），收率 50%。

10.65g 5%载于碳酸钙的钯催化剂悬浮于 32ml 水中，预先氢化 1h，然后加入 2.13g（4.3mmol）上面得到的钠盐（Ⅲ）溶于 30ml 水的溶液，在略高于大气压的压力下氢化 1.5h。用装有 Dicalite（一种硅藻土）的装置进行过滤。澄清的滤液在低温低压下浓缩，剩余物在五氧化二磷存在下真空干燥，得白色固体的替卡西林钠。



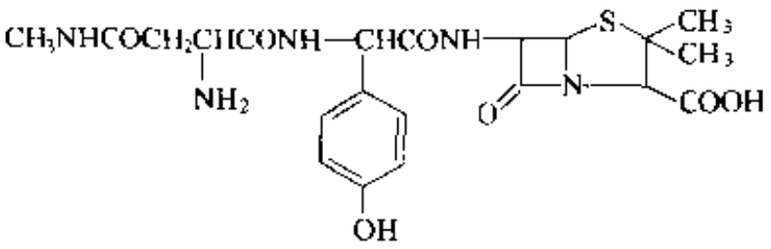
(Ⅰ)　　(Ⅱ)



(Ⅲ)

方法 2：2-噻吩-2-苄氧羰基乙酰氯（Ⅱ）对 6-APA 的苄酯进行酰化，得到化合物（Ⅳ），再氢解脱去两个苄基保护基，然后用碳酸氢钠中和即可得到替卡西林钠。

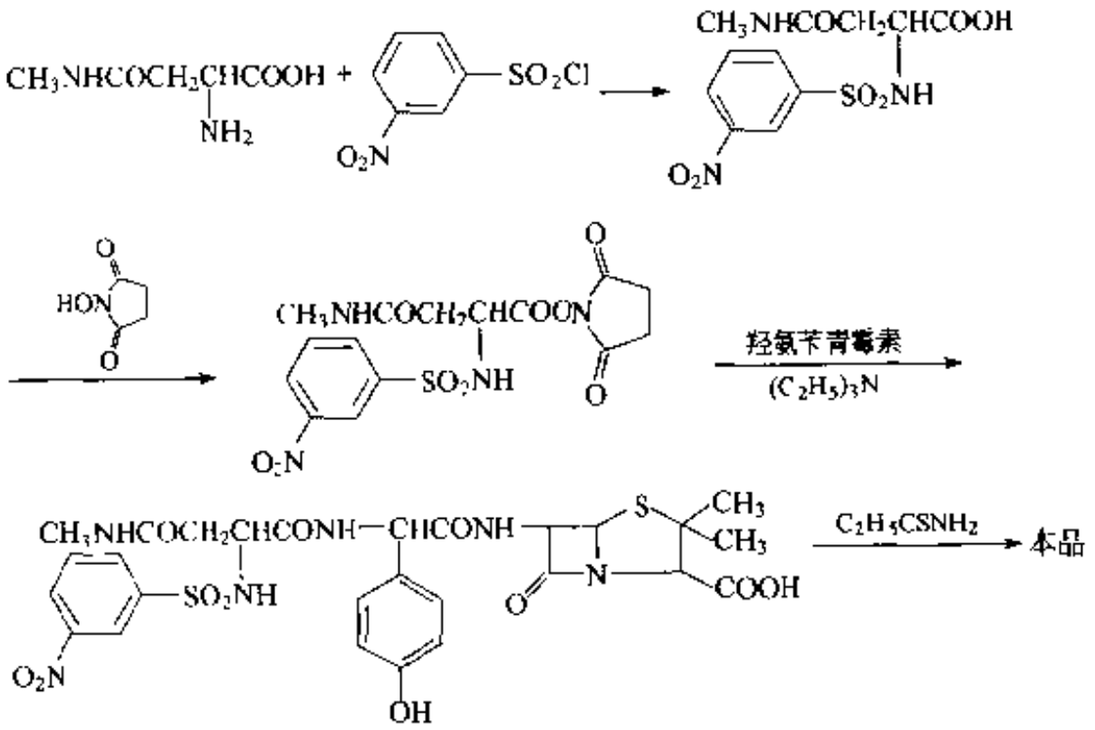
**结构式**



**分子式** $C_{21}H_{27}N_5O_7S$ **相对分子质量** 493.54

**性状** 无色结晶性粉末，熔点 195～198℃（分解）。

**制法** 2-氨基-3-甲胺羰基丙酸和间硝基苯磺酰氯进行酰化反应，对侧链的游离氨基进行保护，和 *N*-羟基丁二酰亚胺反应形成活性酯，利用该活性酯的高反应活性，在三乙胺存在下，对羟氨苄青霉素进行酰化，再在硫代乙酰胺作用下，脱去氨基上的保护基，即得到阿扑西林。




**用途** 广谱半合成青霉素，对葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌等革兰阳性菌有很强的抗菌作用，对大肠杆菌、流感杆菌及厌氧菌拟杆菌属等革兰阴性菌也有较好的抗菌作用。临床用于上述敏感菌引起的感染，包括败血症、细菌感染性心内膜炎、急慢性支气管炎、支气管扩张感染、外伤及手术创面等表面性感染、扁桃体炎、肺炎等。

**生产厂家** 日本田边制药公司，1987 年在日本上市。

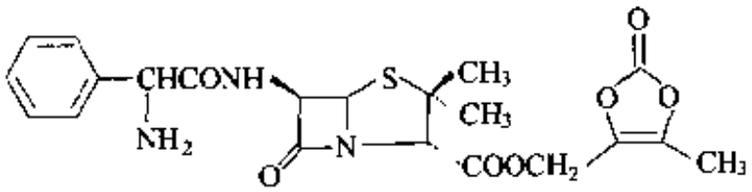
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 887; [2] Kawazu M, Wagatsuma M, Seto M, et al. Penicillins and processes for preparing the same. US 4053609, 1977-10-11; [3] Kawazu M, Wagatsuma M, Urawa S M, et al. Neue Penicilline und Verfahren zu deren Herstellung. DE 2638067, 1977-03-24

## 01115 仑氨西林 Lenampicillin [86273-18-9]

**其它名称** 学名：[2*S*-[2α,5α,6β(*S**)]]-6-[(氨基苯乙酰基)氨基]-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二噁茂-4-基)甲基酯；[2*S*-[2α,5α,6β(*S**)]]-6-[(Aminophenylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)methyl ester

别名：仑氨苄西林；仑氨卡西林；KB-1585；KBT-1585；Takacillin；Varacillin

**结构式**



**分子式** $C_{21}H_{23}N_3O_7S$ **相对分子质量** 461.48

**性状** 盐酸仑氨西林 (Lenampicillin Hydrochloride)：$C_{21}H_{23}N_3O_7S\cdot HCl$，[80734-02-7]。白色至淡黄白色的粉末，有异臭，味苦。极易溶于水，易溶于甲醇或乙醇，几不溶于乙醚。熔点 145℃ (分解)。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠，雄、雌小鼠(mg/kg)：约 10000，约 10000，8294，8492 口服；4362，4471，3576，4284 皮下注射；876，838，711，775 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$ 狗 (mg/kg)：>300 口服。

**制法** 方法 1：以 6-APA 为原料，用乙酰乙酸甲酯保持氨基，简单，价廉，且总收率较高。

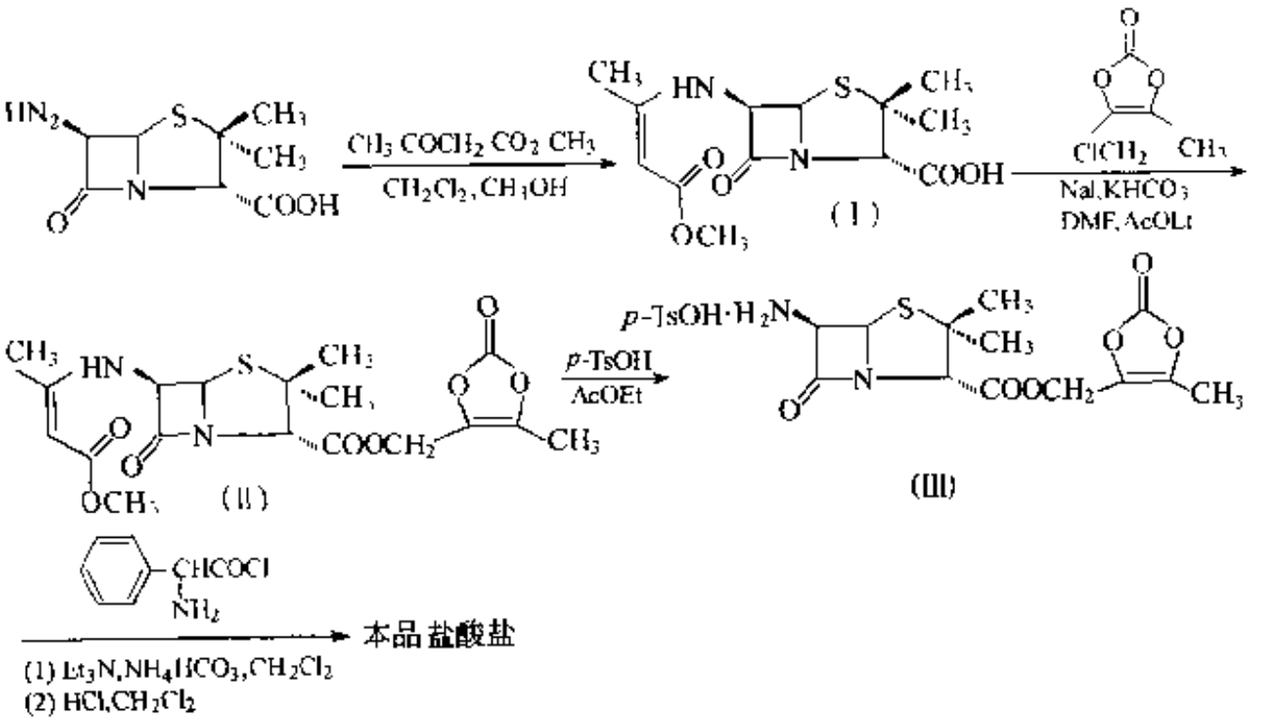
10g 6-APA 悬浮于 100ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇，在室温下加入 9ml 三乙胺和 6.5g 乙酰乙酸甲酯，再在室温下搅拌 2h。减压浓缩，剩余物为化合物 (Ⅰ)，直接用于下步反应。

将化合物 (Ⅰ) 溶于 70ml 乙酸乙酯和 18ml *N*,*N*-二甲基甲酰胺，在 5℃ 加入 1.7g 碳酸氢钾、1.2g 碘化钠和 8.2g 4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧环戊烯-2-酮，在室温下搅拌 15h。加入 40ml 冷水，剧烈搅拌 10min。分出有机层，用 5% 氯化钠水溶液 (2×40ml) 洗，无水硫酸镁干燥。干燥过的有机层含化合物 (Ⅱ)，无须提纯，直接用于下步反应。

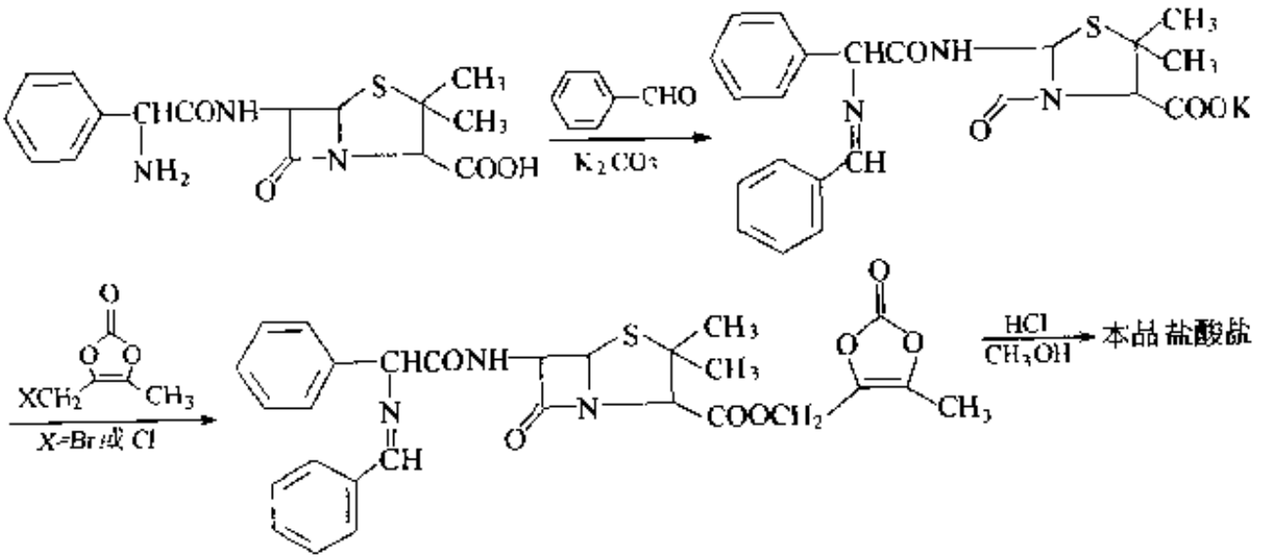
将上述得到的化合物 (Ⅱ) 的溶液冷至 0～5℃，在搅拌下加入 8.7g 对甲苯磺酸单水合物在 25ml 乙酸乙酯中的溶液。在数分钟内即析出结晶性沉淀，该悬浮液在 5～10℃ 下继续搅拌 30min。过滤收集析出的沉淀，用乙酸乙酯洗，得 20.4g 化合物 (Ⅲ)，熔点 157～160℃ (分解)。三步总收率为 88%。

10g 化合物 (Ⅲ) 悬浮于 100ml 二氯甲烷溶液中，在 0～5℃ 和搅拌下，加入 2.8ml 三乙胺和 4g 碳酸氢铵。在 15min 内分批加入 5g 苯甘氨酰氯，再在 7～10℃ 下搅拌 50min。加入 70ml 水，在 0～5℃ 下用 3mol/L 氢氧化钠溶液调至

pH=7.4。过滤后，分出二氯甲烷层，用5%氯化钠水溶液洗。在0～5℃和搅拌下，往二氯甲烷溶液中加入80ml饱和盐水，再加入2mol/L盐酸至pH值为1.5。分出有机层，用饱和盐水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩，剩余物用40ml 2-丁酮结晶。粗结晶溶于二氯甲烷，减压浓缩得一剩余物，加入20ml异丙醇和40ml乙酸乙酯，在5℃下放置过夜。过滤得到的无色结晶，用冷乙酸乙酯洗，得7.6g盐酸仑氨西林，收率76%，熔点145℃（分解）。




方法2：以氨苄青霉素为原料。氨苄青霉素和苯甲醛脱水缩合，形成Schiff's碱而对氨苄青霉素上的游离氨基进行保护，然后和4-卤甲基-5-甲基-1,3-二氧杂-4-环戊烯-2-酮（卤素＝溴或氯）反应，引入2位上的侧链，最后用氯化氢的甲醇溶液酸性分解Schiff's碱，脱去保护基而得到仑氨西林的盐酸盐。



**用途** 半合成青霉素，是氨苄青霉素的前体药物，但比氨苄青霉素的作用强2～4倍。可口服，且吸收好，有效率高。用途和氨苄青霉素相似，可以是氨苄青霉素的替代品。用于急性支气管炎、肺炎、肺化脓症、咽喉炎、外伤及手术创口等的表性继发感染、牙周组织炎、中耳炎等。

**生产厂家** 日本钟纺公司开发、1987年第一次上市。

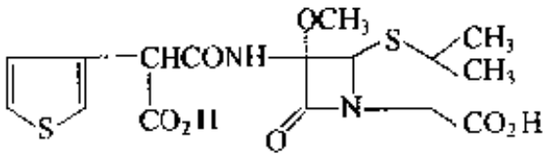
**参考资料** [1] Ikeda S, Sakamoto F, Kondo H, Moriyama M and Tsukamoto G. Studies on prodrugs. Ⅲ. A convenient and practical preparation of ampicillin prodrugs. Chem Pharm Bull, 1984, 32 (11): 4316～4322; [2] Sakamoto F, Ikeda S and Tsukamoto G. Studies on prodrugs. Ⅱ. Preparation and characterization of (5-substituted 2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) methyl esters of Ampicillin. Chem Pharm Bull, 1984, 32 (6): 2241～2248; [3] Metck Index 12th: 5460; [4] Sakamoto F, Ikeda S, Tsukamoto G, et al. 1,3-Dioxolen-2-one derivatives and process for production thereof. US 4342693, 1982-08-03; [5] Von Daehne Welf. 6-Beta-halopenicillanic acid salts. GB 2157284, 1985-10-23

## 01116 替莫西林 Temocillin [66148-78-5]

**其它名称** 学名：(6S)-6-[2-羧基-2-(3-噻吩基)乙酰氨基]-6-甲氧基青霉烷酸；(6S)-6-[2-Carboxy-2-(3-thienyl)acetamido]-6-methoxypenicillanic acid

别名：BRL-17421；Temopen

**结构式**

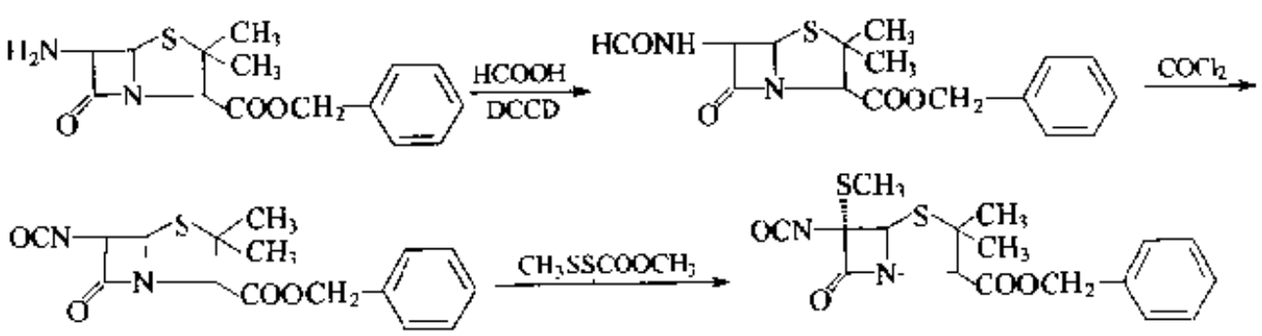


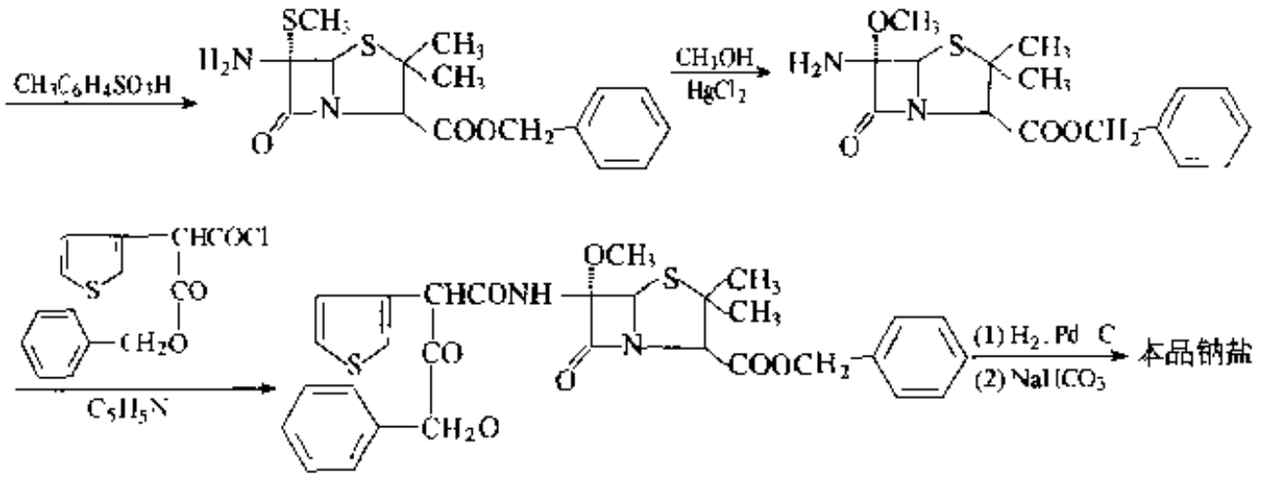
**分子式** $C_{16}H_{18}N_2O_7S_2$

**相对分子质量** 414.46

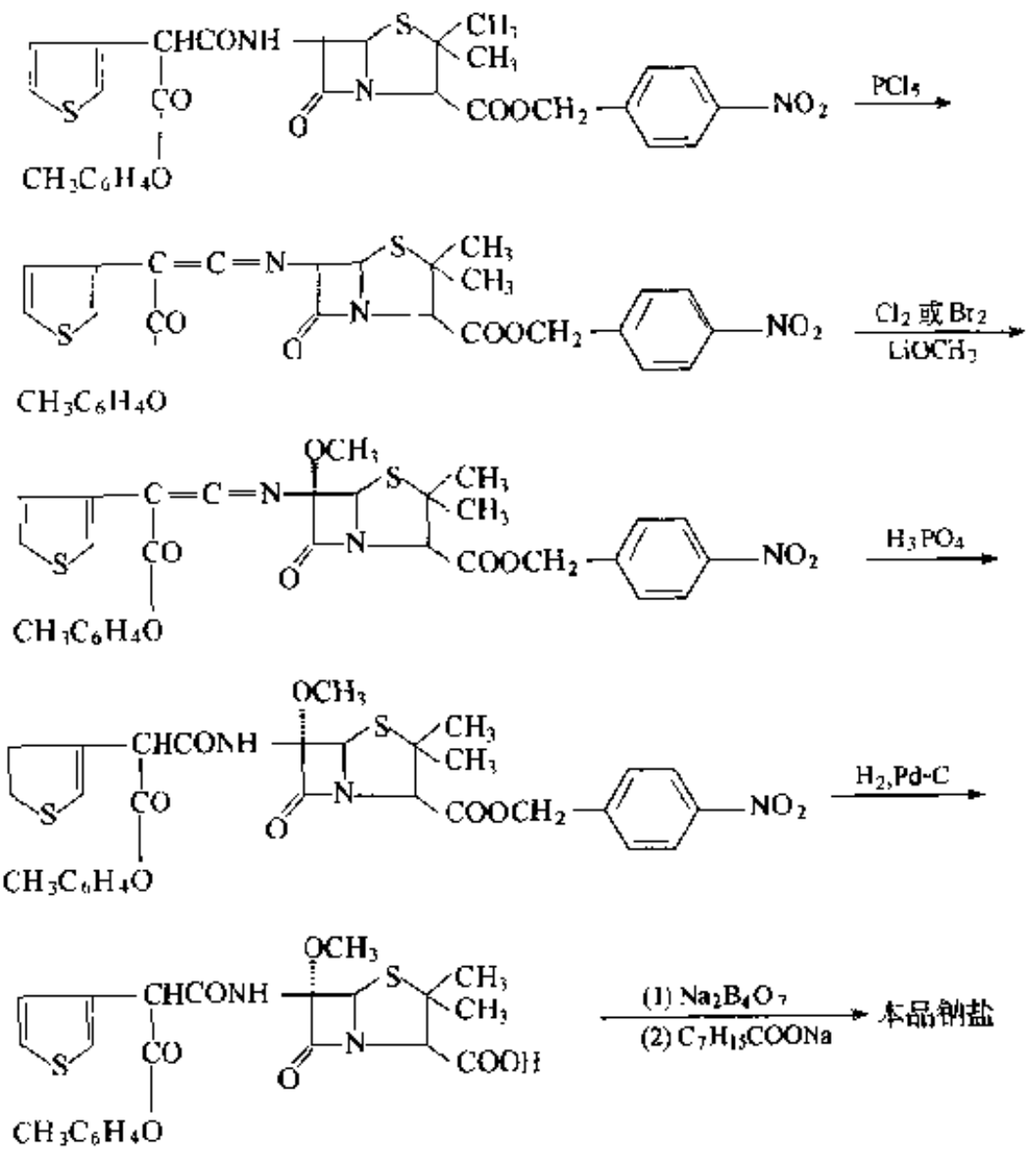
**性状** 替莫西林钠（Temocillin Disodium）：$C_{16}H_{16}N_2Na_2O_7S_2$。[61545-06-0]。无定形固体。

**制法** 方法1：6-APA的苄酯和甲酸作用，在6位形成甲酰氨，再用光气使其转化为异氰酸酯基，然后和二硫化物反应，在6位引入甲硫基，酸解异氰酸酯使成游离的氨基，在二氯化汞的作用下，以甲氧基取代6位的甲硫基，再和2-(噻吩-3-基)-2-苄氧羰基乙酰氯反应，在6位的氨上引入侧链，最后催化氢解脱去苄基保护基而得替莫西林。






方法 2：下列化合物氯化形成双烯后，再引入 6 位甲氧基，用亚磷酸加成还原，再催化加氢脱去保护基，水解成盐得到替莫西林钠。



**用途** 半合成青霉素，对许多的β-内酰胺酶稳定。对大肠杆菌、沙门菌属、志贺菌属、肺炎杆菌、变形杆菌属、肠杆菌属等均有较强的抗菌作用。对第三代头孢菌素包括头孢三嗪、头孢他定耐药的肠道细菌、柠檬酸杆菌有高效。但对革兰阳性菌、绿脓杆菌等无效。用于敏感菌所致的败血症、呼吸道感染、腹膜炎、尿路感染、胆道感染、淋病等。

**生产厂家** 英国 Beecham 公司创制，1984 年第一次在德国上市。

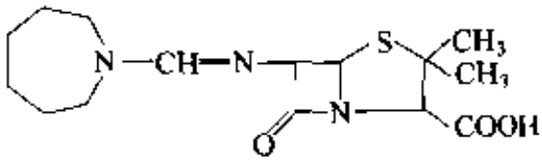
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 9288; [2] Bentley P H and Clayton J P. Transformations usingbenzyl 6-isocyanopenicilianate. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1979, 2455～2467; [3] Anderos R K, Chapman P C, Cosham S C, et al. Synthesis and structure-activity relationships of some 6 β-acrylamido penicillins. J Antibiot, 1993, 46 (2): 331～342

## 01117 美西林 Mecillinam [32887-01-7]

**其它名称** 学名：[2*S*-(2α,5α,6β)]-6-[[(六氢-1*H*-氮杂䓬-1-基)甲烯基]氨基]-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸；[2S-(2α,5α.6β)]-6-[[(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)methylene]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

别名：氮䓬脒青霉素；脒青霉素；Amdinocillin；FL-1060；Ro-10-9070；Selexidin

**结构式**

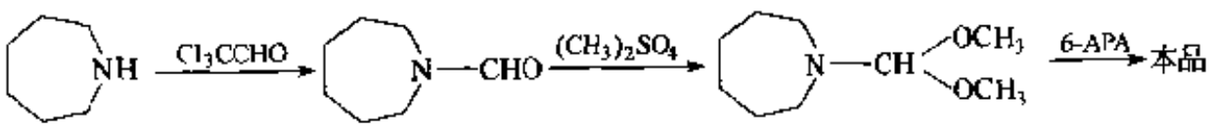


**分子式** $C_{15}H_{23}N_3O_3S$

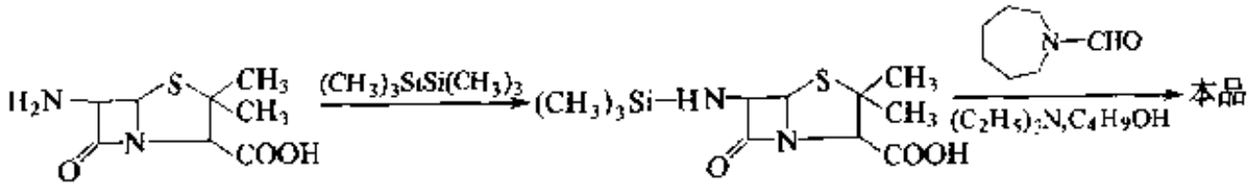
**相对分子质量** 325.42

**性状** 无色结晶，无臭无味。易溶于水，略溶于乙醇，微溶于丙酮，难溶于乙醚或异丙醇。熔点 156℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ +285°（*C*=1，0.1mol/L 盐酸）。

**制法** 方法 1：氮杂䓬和三氯乙醛作用，在氮上引入甲酰基，在硫酸二甲酯作用下形成缩醛，和 6-APA 反应使 6-APA 上 6 位上的氨基形成Schiff's碱，即为美西林。

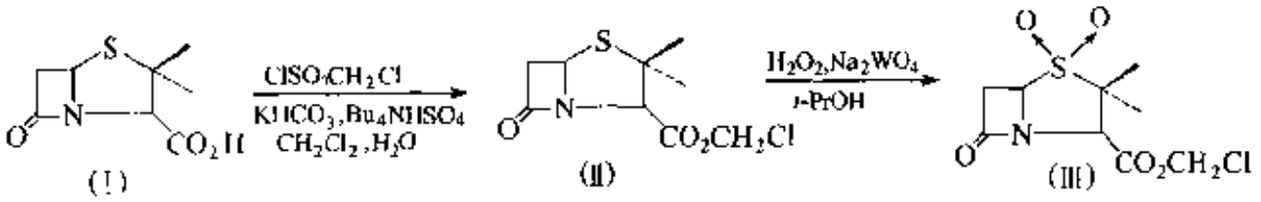



方法 2：6-APA 和六甲基硅烷反应，在 6-APA6 位的氨基上形成三甲硅基，然后和 N-甲酰基氮杂䓬在三乙胺存在下反应，得到美西林。



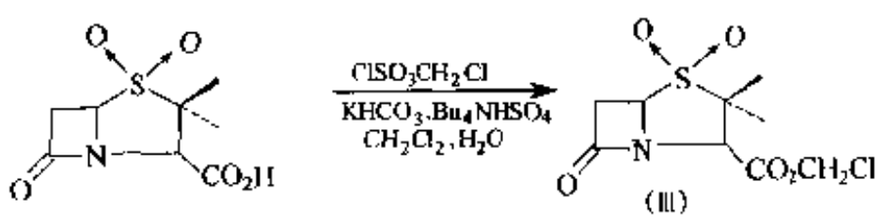
层合并，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。剩余物溶于 150ml 乙醚，在助滤剂帮助下，过滤除去不溶物。滤液减压浓缩，得 22.5g 无色油状的化合物（Ⅱ），收率90%。

化合物（Ⅱ）（20g，0.08mol）溶于 100ml 异丙醇，在搅拌下加入 20ml 30% 双氧水，然后再加入 5ml 0.5mol/L 钨酸钠水溶液。在数分钟后，反应液的温度升至约 60℃，然后缓慢降低。在室温放置过夜。冷至 0～5℃，过滤析出的结晶性沉淀，用异丙醇（2×20ml）洗，干燥后得 17.2g 化合物（Ⅲ），收率 76.3%，熔点 96～97℃。滤液减压浓缩后，剩余物用硅胶柱层析，再得 2.0g 化合物（Ⅲ），收率 8.9%，熔点 95～96℃。



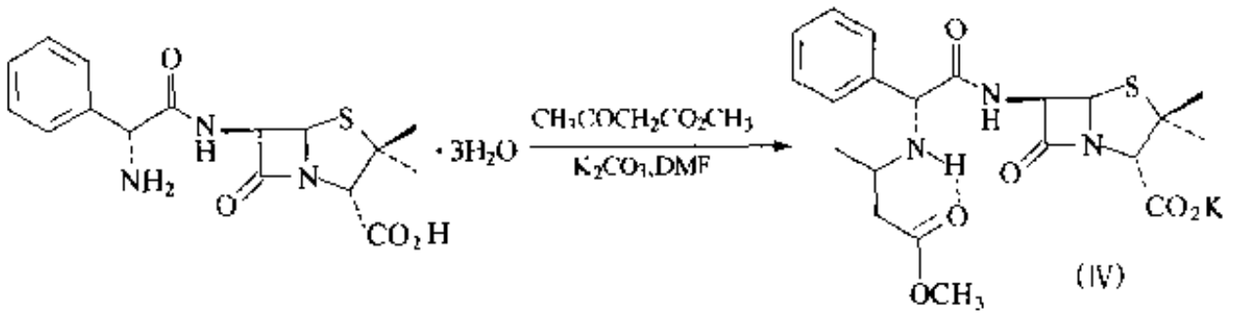

（Ⅰ） （Ⅱ） （Ⅲ）

另外从青霉烷酸1,1-二氧化物出发。将青霉烷酸1,1-二氧化物（46.6g，0.2mol）、碳酸氢钠（63.8g，0.76mol）和四丁铵硫酸氢盐（6.8g，0.02mol）溶于400ml二氯甲烷-水（1:1）混合液中，滴加氯磺酸氯甲酯（23ml，0.23mol）于 50ml 二氯甲烷的溶液中，控制滴加的速度保持反应混度在 30℃以下。加毕，在室温下再搅拌 30min。分出有机层，用无水硫酸镁干燥，浓缩至约 80ml，再加入300ml异丙醇稀释。刮磨使产生结晶，减压蒸去二氯甲烷。在冰箱中放置过夜。过滤收集结晶，用异丙醇（6×20ml）洗，再用乙醚（2×25ml）洗，干燥得 43.1g化合物（Ⅲ），收率 76.5%，熔点 95～97℃。



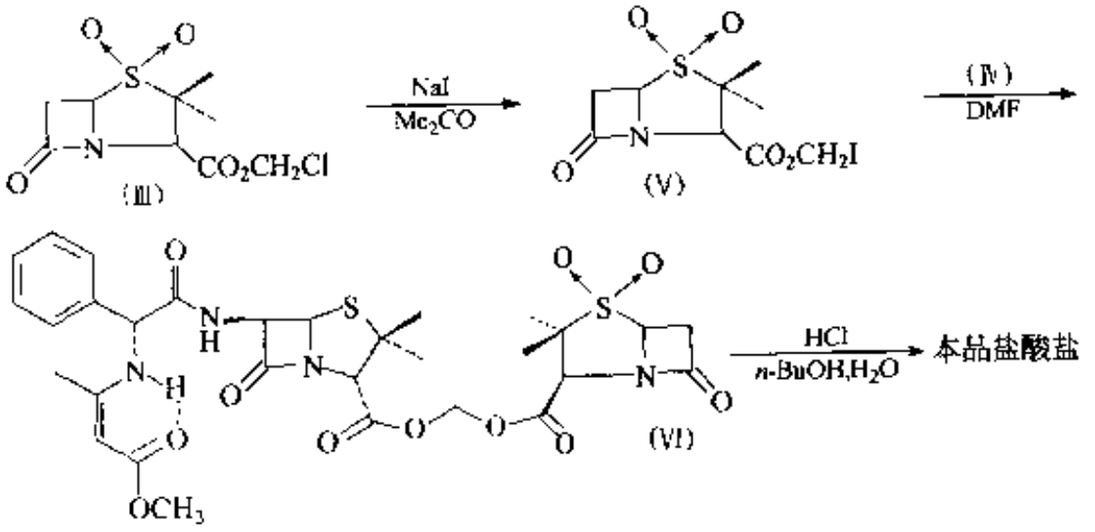

（Ⅲ）

碳酸钾（76.0g，0.55mol）悬浮于 625ml 二甲基甲酰胺溶液中，加入乙酰乙酸甲酯（108ml，1.0mol）和氨苄西林三水合物（201.5g，0.5mol），先于室温下搅拌 2h，再于 0～5℃搅拌 4h。加入 2.5L 乙醚，再搅拌 5min，然后于 0～5℃下放置 30min，让溶剂沉降。如此得到的剩余物用 1L 乙醚再按上述操作进行 2 次沉降，最后溶于 1.25L 丙酮。过滤除去不溶物，滤液用 1.25L 异丙醇稀释，并接种。再用 2L 异丙醇稀释，然后减压浓缩至约 2L，至产生无色的结晶。于 0～5℃下放置过夜，过滤收集结晶，用异丙醇（2×150ml）洗，再用乙醚（2×250ml）洗，干燥得 219.1g 化合物（Ⅳ），收率90.0%。




化合物（Ⅲ）（56.4g，0.2mol）和碘化钠（45g，0.3mol）溶于150ml丙酮，在室温下搅拌18h。产生的悬浮液冷至0～5℃，在搅拌下，用饱和碳酸氢钠将pH值从3.0调到7.2。滴入0.5mol/L硫代硫酸钠溶液至脱色，再搅拌，滴加150ml水使析出无色结晶。过滤收集结晶，依次用丙酮-水(1:1)(2×20ml)、乙醚（2×20ml）洗，干燥得62.8g化合物（Ⅴ），收率84.2%，熔点100～102℃。

化合物(Ⅳ)(276.8g，0.57mol)溶于1L二甲基甲酰胺，在5℃和搅拌下加入化合物（Ⅴ）(186.6g，0.5mol)，在5～10℃下搅拌15min。在搅拌状态下，将反应液倾入用冰冷却的4L乙酸乙酯和2L饱和氯化钙水溶液的混合液中。分出有机层，用饱和氯化钙（2×500ml）洗，过滤。滤液减压浓缩至约1L。该溶液中含化合物（Ⅵ），无需分离，加入500ml水和500ml正丁醇。在搅拌下，滴加4mol/L盐酸至pH=2.5，以脱去化合物（Ⅵ）中氨基的保护基。在搅拌下，再加入1L乙醚和500ml水。分出水层，有机层用800ml水提取。提取液和水层合并，用1L乙醚洗后，再加入640g氯化钠和2L二氯甲烷，搅拌15min。分出有机层，水层用1L二氯甲烷提取。提取液和有机层合并，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩至约600ml，加入200ml 2-丁酮，在冰箱中放置过夜。过滤收集产生的结晶，用2-丁酮（2×100ml）洗，再用乙醚（2×200ml）洗，干燥得250.2g盐酸舒他西林，收率79.2%，熔点150～170℃（分解）。



**用途** 半合成青霉素，对肺炎球菌、肠球菌、大肠杆菌、葡萄球菌属、流感杆菌等有抗菌作用。用于肺炎、肺化脓症、急性支气管炎、咽喉炎、淋病、子宫内感染、膀胱炎、角膜溃疡等。

**生产厂家** 美国 Pfizer 公司开发，1986 年上市。西南合成制药股份有限公司。

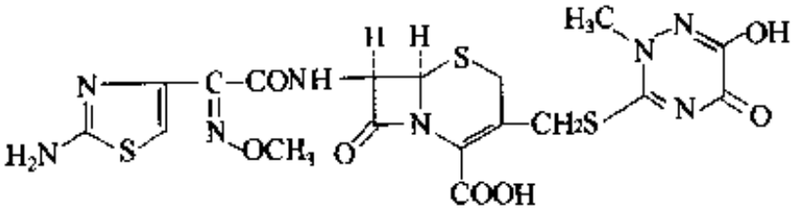
**参考资料** [1] Baltzer B, Binderup E, Daehne W, Godtceredsen W O, Hansen K, Nielsen B, Sorensen H and Vangedal S. Mutual pro-drugs of β-lactam antibiotics and β-lactamase inhibitors. J Antibiot, 1980, 33(10): 1183~1192; [2] Merck Index 12th: 9166

## 01119 头孢曲松 Ceftriaxone [73384-59-5]

**其它名称** 学名：[6*R*,[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基]-8-氧代-3-[[(1,2,5,6-四氢-2-甲基-5,6-二氧-1,2,4-三嗪-3-基)硫]甲基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*,[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：菌必治；头孢氨噻三嗪；氨噻三嗪头孢菌素；头孢三嗪；Cefatriaxone；Ro-13-9904/001；Rocefin；Rocephin (e)

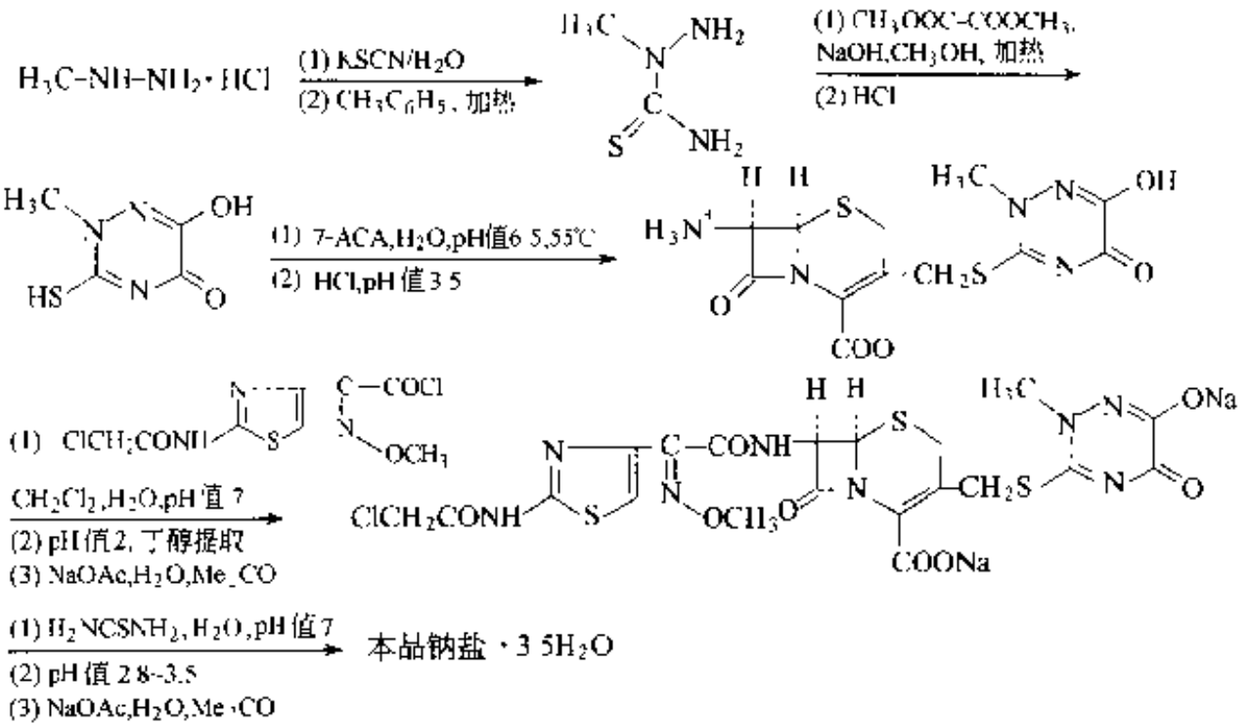
**结构式**



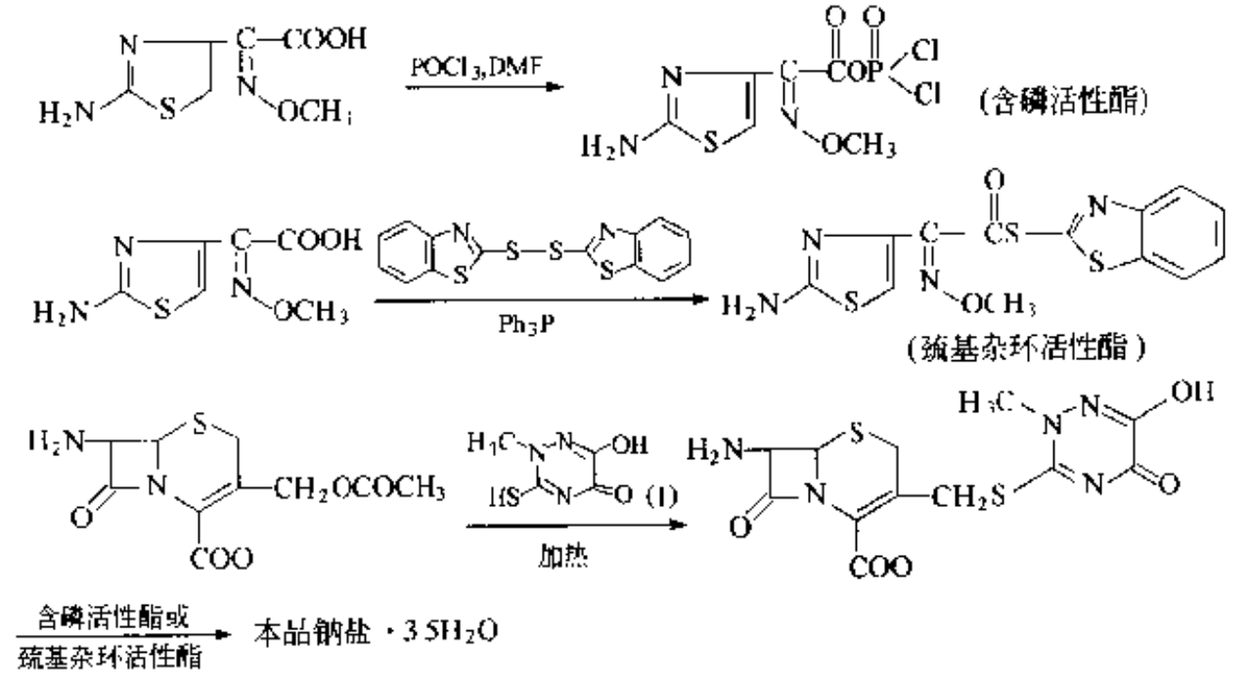
**分子式** $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ **相对分子质量** 554.59

**性状** 头孢曲松钠（Ceftriaxone Sodium）：$C_{18}H_{16}N_8O_7S_3Na_2 \cdot 3.5H_2O$。[104376-79-6]。即其二钠盐三倍半水合物。白色或类白色结晶性粉末，无臭。有引湿性。易溶于水（约 40g/100ml，25℃），微溶于甲醇，不溶于乙醇。熔点＞155℃（分解）。$[\alpha]_D^{26}$ −165°（*C*＝1，水）。UV 最大吸收（水）：242，272nm（ε32300，29530）。pKa：约 3（COOH），3.2（$NH_3^+$），4.1(OH)。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：3000，2800，2175，2175 静脉注射；全部＞10000 口服；全部＞5000 皮下注射。

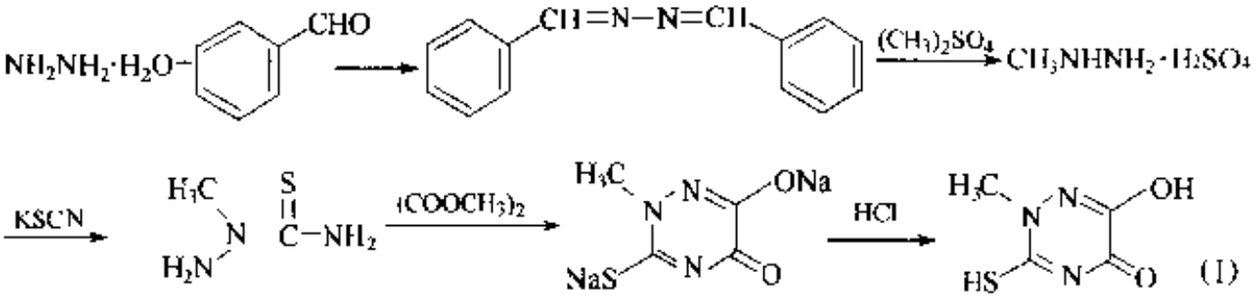
**制法** 方法 1：以甲基肼盐酸盐为原料，与硫氰酸钾反应得甲基氨基硫脲，再与草酸二甲酯环合制得三嗪环。然后与 7-ACA 缩合制成 7-氨基头孢三嗪（简称 7-ACT），再和用氯乙酰氯保护氨基的氨噻肟侧链缩合，最后脱掉保护基得头孢曲松钠。该路线在上保护基、脱保护基时操作难度大，产品的收率和质量均不易控制，工业生产难度大。




方法 2：条件温和，收率较高，均在 80%以上，能够进行工业化生产。以 7-ACA 为原料，先和三嗪环缩合成 7-ACT，然后和氨噻肟活性酯（含磷活性酯或巯基杂环活性酯）缩合形成头孢三嗪。使用含磷活性酯时，必须先用单三甲基乙酰胺或双甲基硅脲等硅烷化试剂把 7-ACT 上的羧基和羟基保护起来，操作要烦琐些、此外它的缩合产物是头孢三嗪酸，须再经成盐反应方能成为头孢三嗪双钠盐。而用巯基杂环活性酯时，不需预先保护羧基，且缩合产物一步成盐，更方便、先进。



其侧链三嗪环衍生物可用水合肼和苯甲醛作用，得到的Schiff's碱和硫酸二甲酯反应，生成 *N*-甲基肼硫酸盐，和硫氰化钾反应生成 *N*-甲基-*N*-氨基硫脲，和草酸二甲酯作用环合，最后酸化即得到所需的三嗪环衍生物。



**规格** 头孢曲松钠：按无水物计算，含不少于 795μg 的头孢曲松（$C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$）；pH值应在 6.0～8.0（1mg 本品溶于 10ml 水）；含水量应在 8.0%～11.0%。

**用途** 长效第三代头孢菌素，抗菌谱广，对革兰阳性菌和阴性菌均有作用；抗菌活性强，对 β-内酰胺酶稳定，在血清中半衰期长。用于敏感菌所致的各种感染，如败血症、脑膜炎、扁桃炎、急慢性支气管炎、支气管扩张、肺炎、肺化脓症、耳鼻喉感染、骨和关节感染、慢性呼吸道疾患二次感染、腹膜炎、胆囊炎、生殖器感染等。副作用比较轻微，有长效、高效、安全等特点。

**生产厂家** 瑞士罗氏公司 1978 年开发。辽宁东北制药总厂，四川西南合成制药厂。

**参考资料** [1] 许思忠. 头孢三嗪. 国外医药—抗生素分册，1993，14 (4)：272～279；[2] Merck Index 12th：2001；[3] 许思忠，陆履康，蒋以棣，李建文，朱彪，余聂芳. 头孢三嗪合成研究. 中国抗生素杂志，1994，19 (2)：124～127；[4] Rerner R，Weiss U，Brombacher U，Lanz P，Montavon M，Furlenmeier A，Angehrn P and Probst P J. Ro 13-9904/001，a novelpotent and long-acting parenteral cephalosporin. J Antibiot，1980，33 (7)：783～786；[5] 美国药典. 23 版：314

## 01120 头孢匹罗 Cefpirome [84957-29-9]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-1-[[7-[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧基亚氨)乙酰基]-氨基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-6,7-二氢-5*H*-环戊烷并[*b*]吡啶鎓内盐；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-1-[[7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyrindinium inner salt

别名：头孢吡隆；氨噻肟吡戊头孢；Broact；Cefrom；HR-810；Keitim

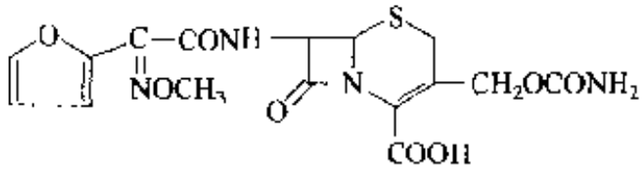
processes for their preparation. US 4609653, 1986-09-02

## 01121 头孢呋辛 Cefuroxime [55268-75-2]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-[[2-呋喃基(甲氧亚氨)乙酰基]氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[[(Aminocarbonyl)oxy]methyl]-7-[[2-furanyl(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：头孢呋肟；头孢呋新；呋肟头孢菌素；Anaptivan；Biociclin；Biofurex；Bioxima；Cefamar；Cefoprim；Cefumax；Cefurex；Cefurin；Curocef；Curoxim；Duxima；Gibicef；Ipacef；Kefurox；Kesint；Lampsporin；Medoxim；Novocef；Spectrazole；Ultroxim；Zinacef

**结构式**



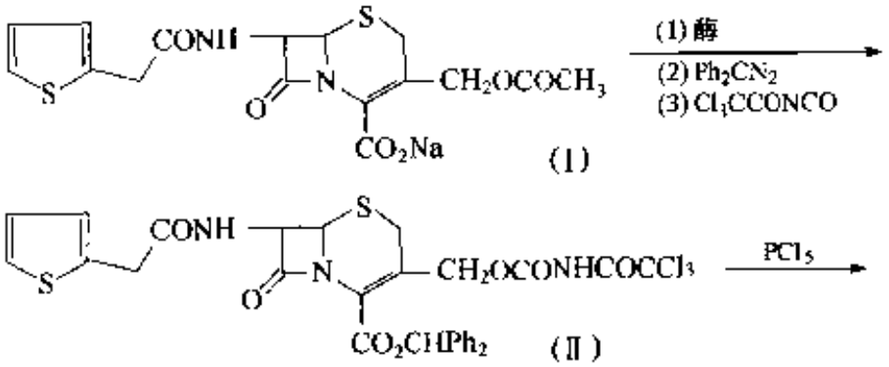
**分子式** $C_{16}H_{16}N_4O_8S$

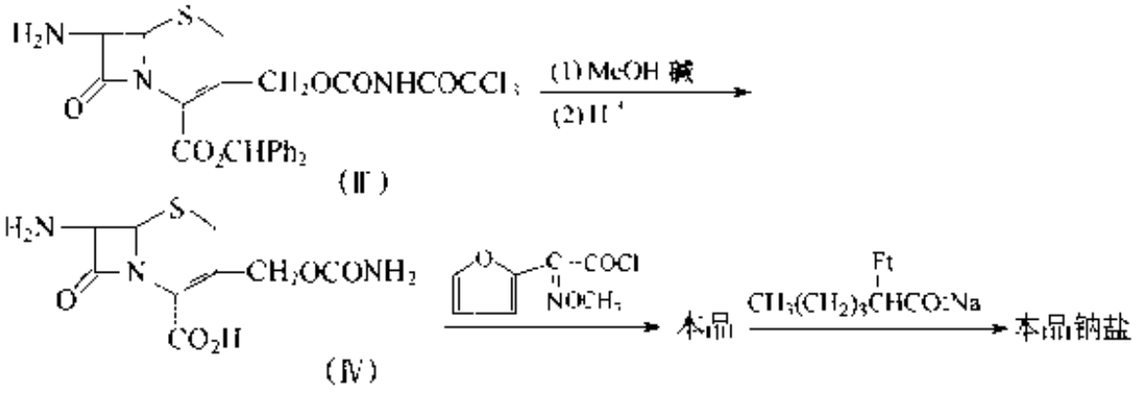
**相对分子质量** 424.39

**性状** 白色结晶，$[\alpha]_D^{20}$ +63.7°(C=1.0，0.2mol/L 磷酸盐缓冲液 pH=7)。UV 最大吸收(pH=6 磷酸缓冲液)：274nm(ε17600)。

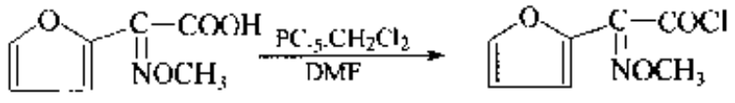
头孢呋辛钠(Cefuroxime Sodium)：$C_{16}H_{15}N_4O_8SNa$，[56238-63-2]。白色固体，易溶于水或缓冲溶液，溶于甲醇，极微溶于乙醇乙酯、乙醚、辛醇、苯或氯仿，水中溶解度为 500mg/2.5ml。pKa(水)：2.5；pKa(二甲基甲酰胺)：5.1。$[\alpha]_D^{20}$ +60°(C=0.91，水)。

**制法** 方法 1：以头孢噻吩钠 (Ⅰ) 为原料，用酶进行水解脱去 3 位侧链上的乙酰基，再先后和二苯基偶氮甲烷及三氯乙酰基异氰酸酯反应，对羧基和醇进行保护，得化合物 (Ⅱ)。化合物 (Ⅱ) 用五氯化磷进行处理，使 7 位侧链断裂，得化合物 (Ⅲ)。化合物 (Ⅲ) 先用弱碱的甲醇溶液，再用强酸水解，脱去保护基，得化合物 (Ⅳ)。化合物 (Ⅳ) 和侧链反应可得头孢呋辛。头孢呋辛和 2-乙基己酸钠作用，可得头孢呋辛钠。

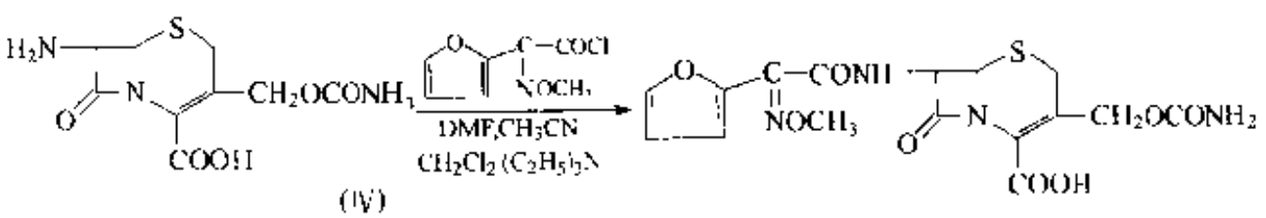




其中侧链的制备及和化合物（Ⅳ）的反应可进行如下。在0℃和搅拌下，往14.99g（0.072mol）五氯化磷悬浮于150ml干燥的二氯甲烷溶液中，加入27.5ml N，N-二甲基甲酰胺。冷却至-10℃，再加入12.17g（0.072mol）2-(呋喃-2-基)-2-甲氧亚氨基乙酸（Ⅸ）。在-10℃，继续搅拌反应15min后，加入35g碎冰。在0℃继续搅拌10min后，分出下层的二氯甲烷层，留待后用。

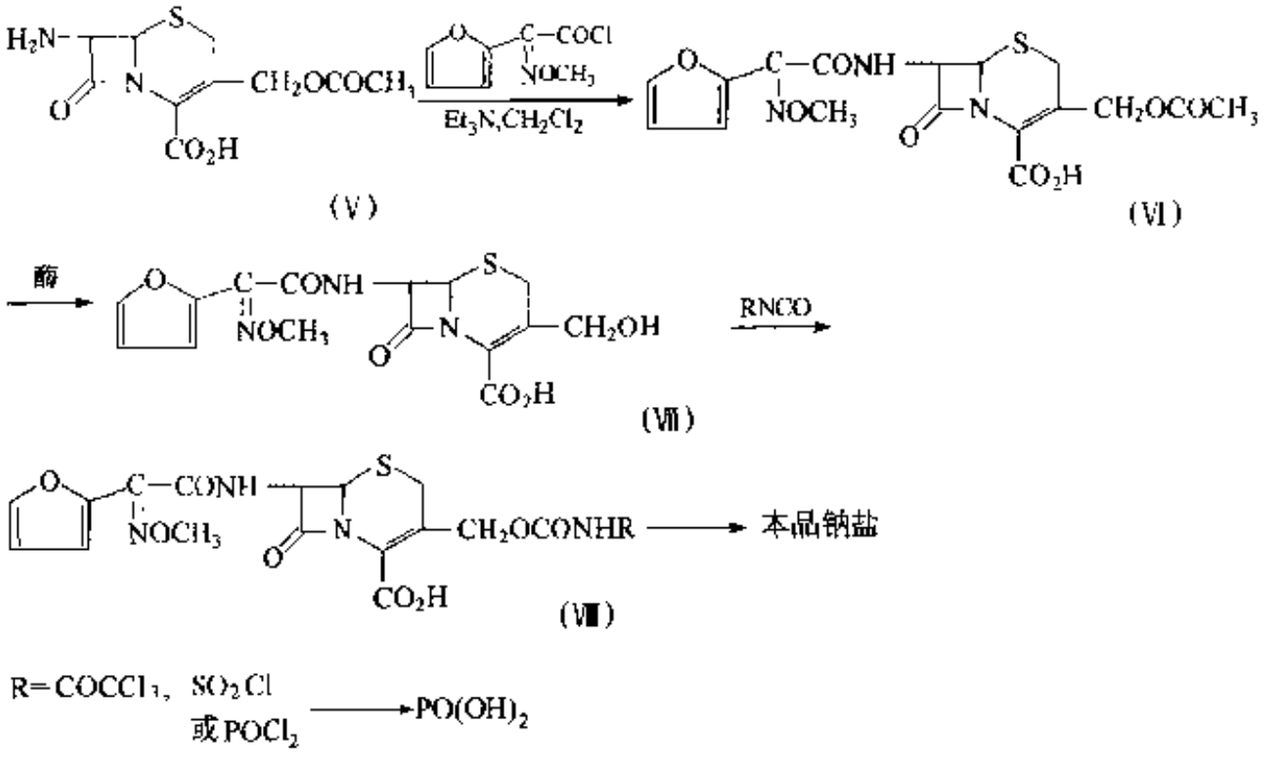


75mL N,N-二甲基甲酰胺、75ml乙腈、42ml三乙胺和（6*R*，7*R*）-7-氨基-3-[(氨甲酰氧基)甲基]头孢-3-烯-4-羧酸混合，搅拌下浸入冰浴中，再加入10ml水。在0～2℃下搅拌45min，直到固体全部溶解，形成黄色的溶液。然后在10min内，-10℃和搅拌下，往该黄色溶液中加入上面制得的二氯甲烷溶液，此时温度会缓慢升至0℃。接着在0～2℃下继续反应1h。移去冷浴，让其在1h内自然升温至20℃。在5℃下，把该反应液慢慢加入100ml的2mol/L盐酸和1.15L的冷水所成的溶液中。用2mol/L盐酸（约10ml）调节，使该二相混合液的pH值在2以下，继续搅拌，并再冷却至5℃。析出沉淀，过滤，用100ml二氯甲烷和250ml水洗，于40℃真空干燥过夜，得22.04g头孢呋辛，收率86.6%。



方法2：以7-氨基头孢烷酸（Ⅴ）为原料，该法用于大规模工业生产，更加经济。Ⅴ和所需侧链在二氯甲烷中反应，以三乙胺作为缚酸剂，反应液用稀盐酸洗

去碱化合物后，用碳酸氢钠溶液提取，经常法处理后得化合物（Ⅵ）。化合物（Ⅵ）用黄色酶（yellow yeast）经 Rhodosporidium toruloides（粉末状，可在室温下贮存）进行发酵，以脱去 3 位的乙酰基。发酵液经离心分离去酶后，加入酸使化合物（Ⅶ）结晶出来。从化合物（Ⅶ）出发，可有三种方法使其转化为头孢呋辛钠。① 先和三氯乙酰基异氰酸酯（从三氯乙酰胺和草酰氯制备而得）迅速反应，得到化合物（Ⅷ）后，再和 2-乙基己酸钠在低级醇或二醇中反应，头孢呋辛钠直接从反应液中结晶析出。② 先和氢磺酰基异氰酸酯（从氯化氰和三氧化硫制备而得）迅速反应，得到化合物（Ⅷ）后，再和乙酸钠或 2-乙基己酸钠反应，得头孢呋辛钠。③ 先和二氯次磷酰基异氰酸酯（从氨基甲酸甲酯和五氯化磷制备而得）缓慢反应，水分解得到二氯次磷酰化合物（Ⅷ）后，再在 pH=3.5 的水溶液中加热分解，得到头孢呋辛，接着和乙酸钠或 2-乙基己酸钠反应得头孢呋辛钠。




**规格** 头孢呋辛钠：按无水物计算，每 1mg 含不少于 855μg 和不大于 1000μg 的头孢呋辛($C_{16}H_{16}N_4O_8S$)；pH 值应在 6.0～8.5（1mg 本品溶于 10ml 水）；含水分应不大于 3.5%。

**用途** 第二代头孢菌素类抗生素，对革兰阳性菌和阴性菌均有较强的抑菌或杀菌作用，对 β-内酰胺酶稳定，注射给药。用于敏感菌引起的泌尿系统感染、呼吸系统感染、软组织感染、妇产科疾病感染、淋病、脑膜炎等。

**参考资料** [1] Wilson E M.Chemistry and Industry, 1984, 217; [2] Cook M C, Gregory G I and Bradshaw J.7-β-Acylamido-3-carbamoyloxymethyleph-3-em-4-carboxylic acids and salts therof.US 3966717, 1976-06-29; [3] Merck Index 12th: 2002; [4]美国药典 .23 版：316;

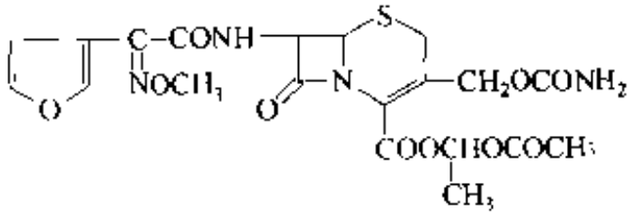
[5] Kumar H V, Ramesh D and Mohan K J. Process for the preparation of cefuroxime. US 6235896, 2001-05-22; [6] Walter C, Engico S and Luigia D P. A process for the synthesis of beta-lactam derivatives. WO 0107443, 2001-02-01

## 01122 头孢呋辛酯 Cefuroxime Axetil [64544-07-6]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[(氨基甲酰氧)甲基]-7-[2-(呋喃-2-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸(2-乙酰氧基)乙酯；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[(Aminocarbonyloxy)methyl]-7-[2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (2-acetoxy)ethylester

别名：头孢呋新酯；新菌灵；Ceftin；CCI-15641；Cefurax；Cepazine；Elobact；Oraxim；Maxitil；Zinat；Zinnat；SN-407

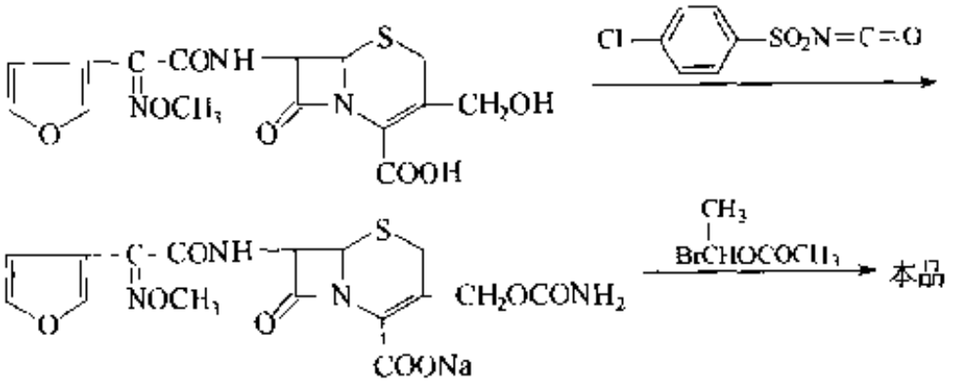
**结构式**



**分子式** $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ **相对分子质量** 510.47

**性状** 白色至淡黄色的粉末，略有异臭，味苦。易溶于二氧六烷，较易溶于甲醇，微溶于乙醇，极微溶于乙醚，几不溶于水。$[\alpha]_D+84°$（*C*=0.87，二甲亚砜）。

**制法** 以头孢呋辛为原料，其钠盐和乙酸1-溴乙酯反应成酯，即成头孢呋辛酯。



**规格** 头孢呋辛酯为异构体A和B的混合物；按无水物计算，每1mg含不少于745μg和不大于875μg的头孢呋辛（$C_{16}H_{16}N_4O_8S$）；含水分应不大于1.5%；其中异构体A应占异构体A和B的总量的0.48%～0.55%。

**用途** 为头孢呋辛的酯化衍生物，是一前体药物，口服后被非特异性酯酶水解释放出头孢呋新而起作用，因而其抗菌谱及抗菌活性同头孢呋新相似，但改善了其在体内的吸收。对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均有抗菌作用。临床主要用于敏感菌所致的呼吸道感染、泌尿道感染、淋球菌感染、皮肤及软组织感染。

**生产厂家** 1987年葛兰素（Glaxo）公司在英国第一次上市，1988年在美国上市。

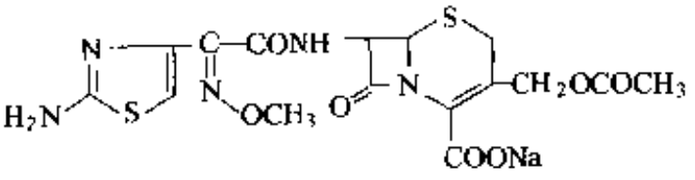
**参考资料** [1] Merck Index 12th：2002；[2] Gregson M and Sykes R B. Cephalosporin antibiotics. US 4267320，1981-05-12；[3] 美国药典. 23版：315；[4] Kumar H V，Dutt T O and Kumar R U. Process for preparing a pure，pharmacopoeial grade amorphous form of cefuroxime axetil. WO 0187893，2001-11-22

## 01123 头孢噻肟钠 Cefotaxime Sodium [64485-93-4]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[(乙酰氧基)甲基]-7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸钠；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt

别名：头孢氨噻肟；头孢氨噻；氨噻肟头孢菌素；Cefotaxime；Claforan；HR-756；RU-24756；Cefotax；Chemcef；Pretor；Tolycar

**结构式**

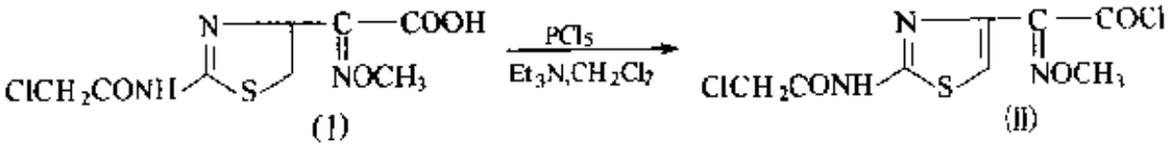


**分子式** $C_{16}H_{16}N_5O_7S_2Na$ **相对分子质量** 477.45

**性状** 白色、类白色或淡黄白色结晶，无臭或微有特殊臭。易溶于水，微溶于乙醇，不溶于氯仿。稀溶液无色或微黄色，浓度较高时显灰黄色，变质时显深黄色或棕色。熔点162～163℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ +56°～+64°（10mg本品溶于1ml水）；$[\alpha]_D^{20}$ +55°±2°（C=0.8，水）。

**制法** 方法1：以7-ACA为原料。

55.6g化合物（Ⅰ）和24.3g三乙胺溶于600ml二氯甲烷，在冰浴冷却下，分2次加入41.8g五氯化磷。5min后移去冰浴，再在室温下搅拌20min。减压浓缩，剩余物加入1L正己烷进行剧烈搅拌。用倾析法倒去正己烷，分出沉淀的油状物，并溶于600ml四氢呋喃。过滤除去析出的三乙胺盐酸盐，得化合物（Ⅱ）的四氢呋喃溶液，直接用于下面的反应。

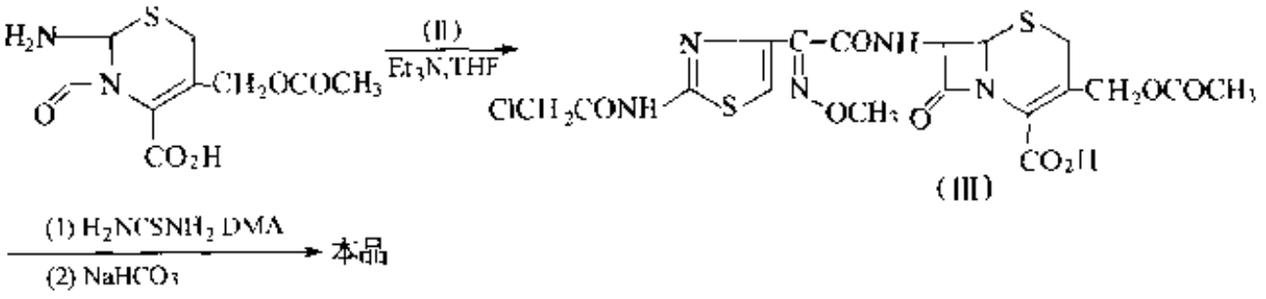


(Ⅰ) (Ⅱ)

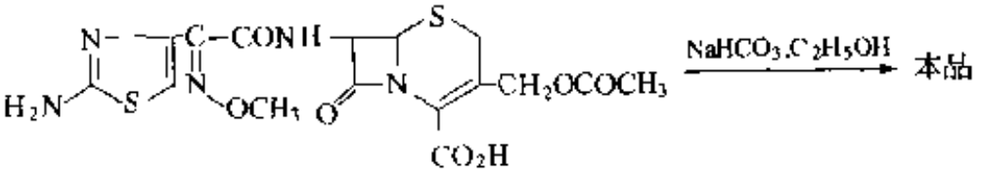
10.0g 7-ACA和11.0g三乙胺溶于120ml 50%四氢呋喃水溶液，在冰浴冷却下，滴加化合物（Ⅱ）的四氢呋喃溶液（从10.0g化合物（Ⅰ）制得），加毕再在室

温下搅拌 1h。加入水和乙酸乙酯，水层用磷酸调至 pH=2.0。摇晃后分出有机层，水层用乙酸乙酯提取。有机层合并，常规处理后，得 10.7g 粉末状的化合物（Ⅲ）。

将化合物（Ⅲ）溶于 40ml 二甲基乙酰胺（DMA），加入 3.40g 硫脲，在室温搅拌 15h。倾入冰水，用碳酸氢钠调至 pH=3.5。过滤收集析出的固体，溶于 5%碳酸氢钠水溶液，用 Amberlite XAD-2 进行层析，用水再用 2%乙醇水溶液洗脱，冻干后得 4.20g 无色粉末状的头孢噻肟钠。




方法 2：8g 碳酸氢钠溶于 20ml 乙醇，连续加入 45.55g 3-乙酰氧甲基-7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧亚氨基乙酰胺基] 头孢-3-烯-4-羧酸（头孢噻肟）溶于 100ml 蒸馏水中所成的溶液，然后加入 80ml 乙醇和 4.5g 活性炭，搅拌 5min 后，过滤。滤饼用乙醇洗，滤液减压浓缩至干，剩余物溶于 100ml 乙醇，再浓缩至干。剩余物溶于 100ml 甲醇，倾入 2L 丙酮中。剧烈搅拌所成的溶液，并减压过滤，固体先用丙酮后用乙醚略加洗涤，真空干燥，得到 43.7g 白色的头孢噻肟钠。该头孢噻肟钠在空气中吸湿，吸湿后的重量为 45.2g，为头孢噻肟钠的水合物。




**规格** 按无水物计算，每 1mg 的效价不得少于 860 头孢噻肟单位；pH 值应为 4.5～6.5（0.1g 本品溶于 1ml 水）；水分不得过 6.0%。

**用途** 第三代广谱头孢菌素类抗生素，对革兰阴性菌和阳性菌均有较强的杀菌作用，尤其对革兰阴性菌的作用较强，对 β-内酰胺酶稳定，须注射给药。临床用于敏感菌所致呼吸系统感染、泌尿系统感染、胆道及肠道感染、皮肤及软组织感染、败血症、烧伤和骨关节感染等。

**生产厂家** 四川长征制药股份有限公司，河北华北制药股份有限公司，广西桂林第三制药厂、四川西南制药一厂，辽宁东北制药总厂。

**参考资料** [1] Ochiai M, Morimoto A, Miyawaki T, Matsushita Y, Okada T, Natsugari H and Kida M. Synthesis and structure-activity relationships of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporin derivatives V. synthesis and antibacterialactivity of 7 β-[2-(2-aminothiazol-

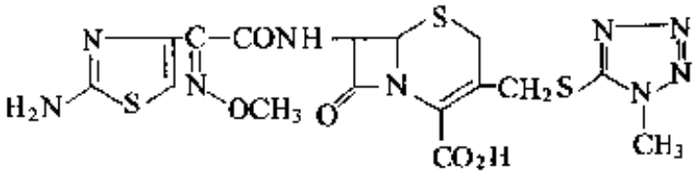
4-yl)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporin derivatives and related compounds. J Antibiot, 1981, 34(2): 171～185; [2] Merck Index 12th: 1983; [3] Ochiai M, Morimoto A and Miyawaki T. Synthesis and structure-activity relationships of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporin derivatives Ⅵ. Alternative syntheses of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporin derivatives. J Antibiot, 1981, 34(2): 186～192; [4] Heymes R and Lutz A. 3-Acetoxymethyl-7-(iminoacetamido)-cephalosporanic acid derivatives. US 4152432, 1979-05-01; [5] 中国药典. 1995年版二部: 184; [6] 药品红外光谱集. 第一卷 (1995): 光谱号 130; [7] 美国药典. 23版: 299

## 01124 头孢甲肟 Cefmenoxime [65085-01-0]

**其它名称** 学名: [6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[2-氨基-4-噻唑基)(甲氧亚氨基)乙酰基]氨基]-3-[[(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸; [6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名: 头孢噻肟唑; 头孢氨噻肟唑; 噻肟唑头孢; 头孢噻肟四唑; 氨噻肟唑头孢菌素; Abbott 50192; Bestcall; Cefmax; Cemix; SCE-1365; Tacef

**结构式**

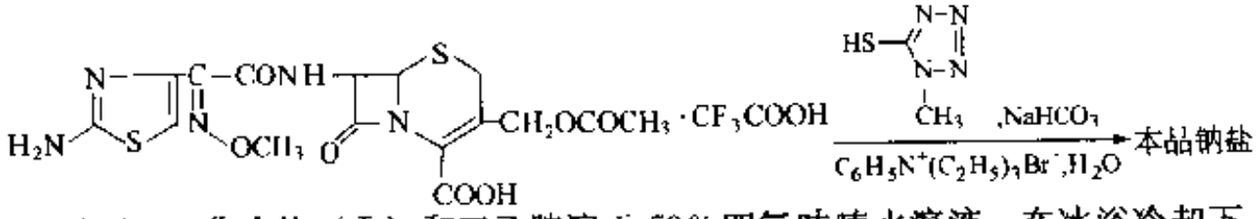


**分子式** $C_{16}H_{17}N_9O_5S_3$ **相对分子质量** 511.57

**性状** 白色或淡黄色结晶粉末, 无臭或微有异臭。易溶于二甲亚砜, 难溶于水或甲醇, 几不溶于乙醇或丙酮。

头孢甲肟钠 (Cefmenoxime Sodium): $C_{16}H_{16}N_9O_5S_3Na$。 [65085-02-1]。$[\alpha]_D^{20}$ −13.5° ± 1°(*C* = 1, 水)。

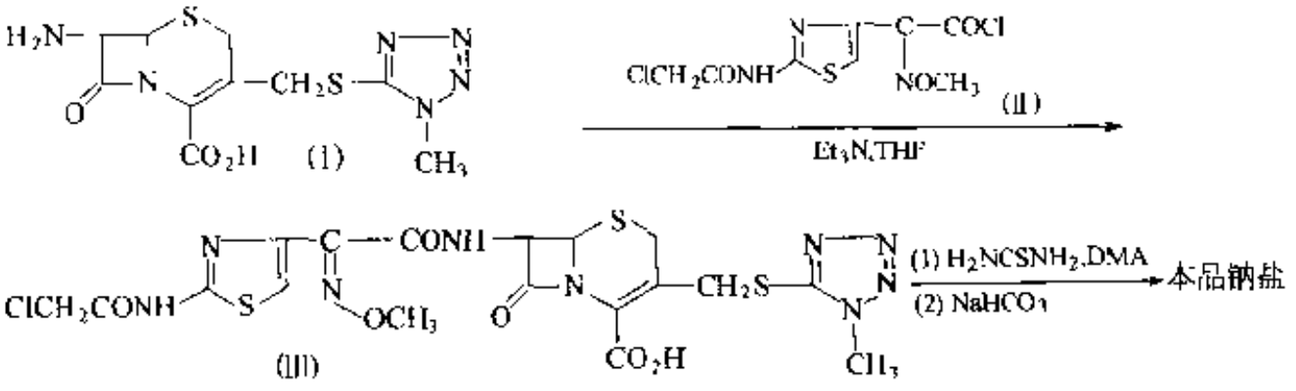
**制法** 方法 1: 以头孢噻肟为原料。头孢噻肟的三氟乙酸盐溶于 272mg 1-甲基-5-巯基-1*H*-四唑、555mg 碳酸氢钠、68mg 三乙基苯基溴化铵和 10ml 水所成的溶液中, 在氮气气氛中, 于 60℃下反应 6h。冷却, 并通过装有 Amberlite XAD-2 的柱子, 先用水, 然后用 2.5% 的乙醇展开, 即得头孢甲肟的钠盐, 熔点 174～175℃(分解)。



方法 2: 化合物 (Ⅰ) 和三乙胺溶于 50% 四氢呋喃水溶液, 在冰浴冷却下, 滴加化合物 (Ⅱ) 的四氢呋喃溶液 (制法参见头孢噻肟钠), 加毕再在室温下搅

拌 1h。加入水和乙酸乙酯，水层用磷酸调至 pH=2.0。摇晃后分出有机层，水层用乙酸乙酯提取。有机层合并，常规处理后，得化合物（Ⅲ）。

将化合物（Ⅲ）溶于二甲基乙酰胺（DMA），加入硫脲，在室温下搅拌 15h。倾入冰水，用碳酸氢钠调至 pH=3.5。过滤收集析出的固体，溶于 5%碳酸氢钠水溶液，用 Amberlite XAD-2 进行层析，用水再用 2%乙醇水溶液洗脱，冻干后得头孢甲肟钠。



**规格** 用于注射的头孢甲肟是盐酸头孢甲肟和碳酸钠的混合物。按干燥品和无碳酸钠计算，每 1mg 含不少于 869μg 和不大于 1015μg 的头孢甲肟（$C_{16}H_{17}N_9O_5S_3$）；pH 值应在 6.4～7.9（每 ml 含 100mg 头孢甲肟）；100mg 本品在不少于 667Pa 的真空下，于 60℃加热 3h，其干燥失重应不大于 1.5%。

**用途** 头孢菌素类广谱抗生素，对革兰阴性菌活性强，对 β-内酰胺酶很稳定，须注射给药。临床用于敏感菌所致呼吸道感染、泌尿道感染、女性生殖器官感染、胆道感染、腹膜炎、外科、妇科和五官科疾病感染等。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1976; [2] Ochiai M, Morimoto A, Miyawaki T, Matsushita Y, Okada T, Natsugari H and Kida M. Synthesis and structure-activity relationships of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporin derivatives V. synthesis and antibacterial activity of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporin derivatives and related compounds. J Antibiot, 1981, 34 (2): 171～185; [3] Ochiai M, Morimoto A and Miyawaki T. Synthesis and structure-activity relationships of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporin derivatives VI. Alternative syntheses of 7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporin derivatives. J Antibiot, 1981, 34 (2): 186～192; [4] 李明华，程建明，闻利鑰，何冰芳，刘正春，段迁汉．氨噻肟唑头孢菌素的合成．南京药学院学报，1985，16 (1)：1～3；[7] 美国药典．23 版：292

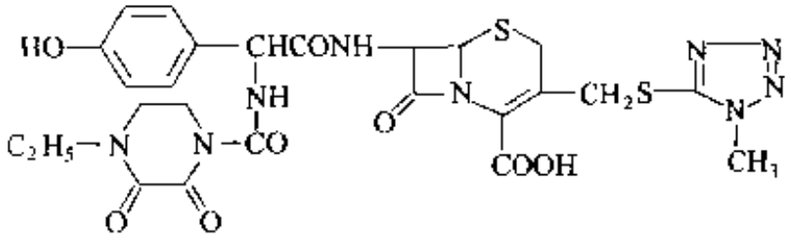
## *01125* 头孢哌酮 Cefoperazone [62893-19-0]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[[[[(4-乙基-2,3-二氧代-1-吡嗪基)羰基]氨基](4-羟基苯基)乙酰基]氨基]-3-[[(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧

代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[[[[(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)carbonyl]amino](4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：头孢氧哌羟苯唑；氧哌嗪头孢；氧哌羟苯唑头孢菌素；先锋哌酮；先锋哌唑酮；先锋必；先锋必素；头孢氧哌羟苯唑；羟哌唑头孢菌素；Cefobid；CPZ；T-1551；CP-52640-2；Bioperazone；Cefazone；Cefobine；Cefobis；Cefogram；Cefoneg；Cefosint；Dardum；Farecef；Kefazon；Novobiocyl；Pathozone；Peracef；Perocef；Tomabef

**结构式**

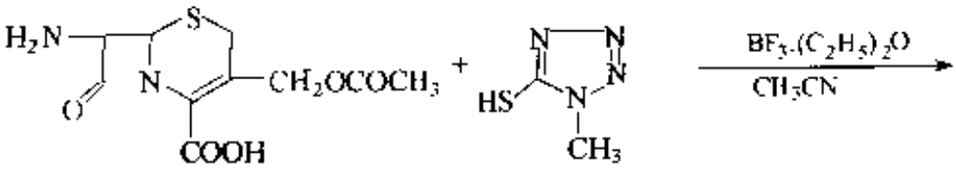


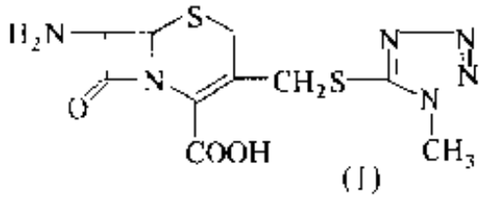
**分子式** $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ **相对分子质量** 645.68

**性状** 白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微苦。有引湿性。溶于丙酮或二甲亚砜，微溶于甲醇或乙醇，极微溶于醋酸乙酯或水。$[\alpha]_D^{20}$ −30°～−38°（30mg本品溶于1ml由磷酸盐缓冲液（1mol/L的磷酸二氢钾溶液用10mol/L的氢氧化钾溶液调至pH值为6.0）和乙腈（90:10）所组成的溶液）。在pH=4.0～7.0时稳定，酸性时略不稳定，碱性时非常不稳定。熔点169～171℃（水合物）。

头孢哌酮钠（Cefoperazone Sodium）：$C_{25}H_{26}N_9O_8S_2Na$。[62893-20-3]。白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦。有引湿性。易溶于水，略溶于甲醇，极微溶于乙醇，不溶于醋酸乙酯、氯仿、乙醚、丙酮和正己烷。熔点180℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ −15°～−25°（10mg本品溶于1ml水）。

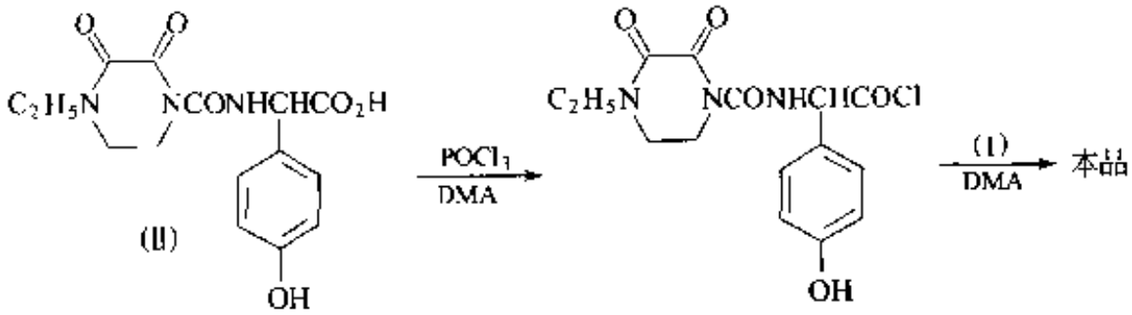
**制法** 方法1：在氮气保护、0℃和搅拌下，往三氟化硼-乙醚络合物中，加入1-甲基-5-巯基-1,2,3,4-四氮唑，冷至−5℃，再分批加入7-ACA，升至25℃反应2h。在15～20℃加入对甲苯磺酸一水合物，再滴加6mol/L盐酸，在20℃和0～5℃下各搅拌1h。滤集晶体，乙腈-丙酮洗2次，得化合物（Ⅰ），收率82%。化合物（Ⅰ）溶于二甲基乙酰胺（DMA）中，在10℃和搅拌下，滴入三甲基氯硅烷，25℃搅拌1h，得化合物（Ⅰ）的溶液，直接用于下步反应。





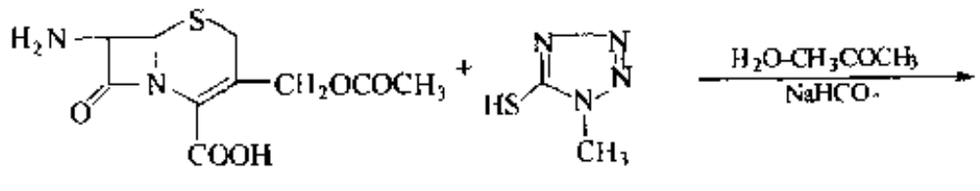
(Ⅰ)

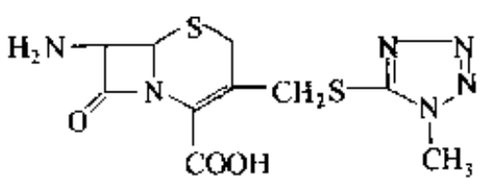
化合物（Ⅱ）溶于DMA，在－20℃下滴加三氯氧磷，搅拌2h。滴入上述的化合物（Ⅰ）的溶液，搅拌1h。升至20℃，分批加入碳酸氢钠，以控制反应液pH值为2。加水，搅拌2h。在剧烈搅拌下，将反应液缓慢倾入水中。滤集固体，乙腈-水重结晶，得白色的头孢哌酮晶体，收率52.3%，熔点169～171℃，$[\alpha]_D^{23}-35.5°$。

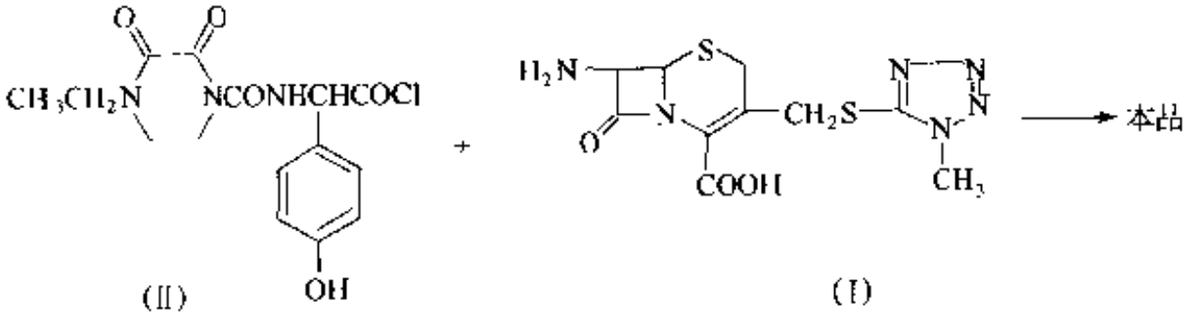


(Ⅱ)

以7-ACA为原料，先与5-巯基-1-甲基-四氮唑反应生成3位取代的7-ATCA中间体，然后和α-(对羟基苯基)-α-[(4-乙基-2,3-二氧代-1-吡嗪基)甲酰胺基]乙酰氯缩合，经酸化调节pH值使成头孢哌酮游离酸结晶，用碳酸氢钠溶解，可得头孢哌酮的钠盐。



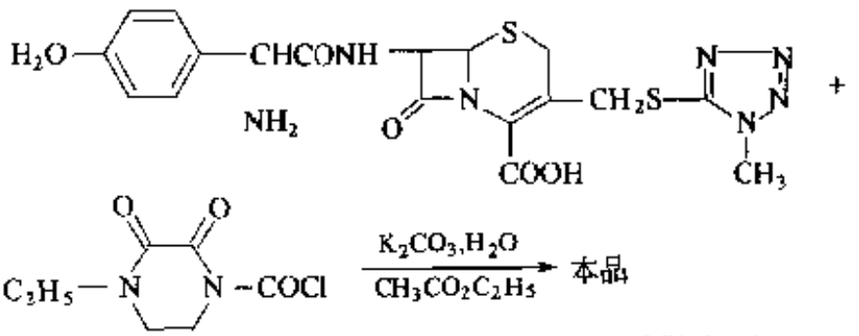




(Ⅱ)　　(Ⅰ)

方法2：将3.0g 7-[(D)-2-氨基-2-对羟基苯基乙酰胺基]-3-[[(1-甲基-

1,2,3,4-四唑-5-基)硫]甲基]头孢烯-4-羧酸悬浮于29ml水中，加入0.95g无水碳酸钾。当不溶物完全溶解后，再加入15ml醋羧乙酯，然后在0～5℃，15min内加入1.35g 4-乙基-2,3-二氧代吡嗪羧酰氯，继续在0～5℃下反应30min。反应结束后，往分出的水层中加入40ml乙酸乙酯和10ml丙酮，用稀盐酸调节到pH=2.0。分出有机层，用10ml水洗2次，无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂。剩余物溶于10ml丙酮，加入60ml异丙醇，使产生结晶。过滤收集结晶，用异丙醇洗，干燥，得3.27g头孢哌酮，收率80.7%，熔点188～190℃(分解)。



**规格** 按无水物计算，含$C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$不得少于95.0%；pH值应为2.0～4.0(10mg本品溶于1ml水)；水分不得过6.0%。

头孢哌酮钠：按无水物计算，含$C_{25}H_{26}N_9O_8S_2Na$不得少于88.0%；pH值应为4.5～6.5(0.25g本品溶于1ml水)；水分不得过4.5%(结晶型)或2.0%(冻干粉)。

**用途** 第三代头孢菌素类广谱抗生素，对多种革兰阳性菌和阴性菌均有杀菌作用，对绿脓杆菌活性优于其它头孢菌素，对β-内酰胺酶很稳定，须注射给药。临床用于治疗败血症、呼吸系统感染、胆道感染、泌尿系统感染、生殖系统感染、皮肤及软组织感染等。

**生产厂家** 上海第三制药厂，辽宁大连辉瑞制药有限公司，太原制药厂。

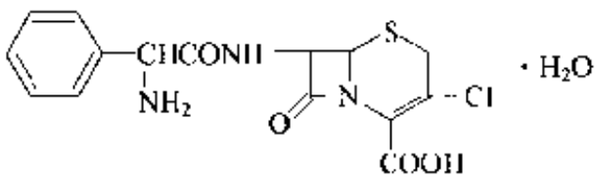
**参考资料** [1] Merck Index 12th：1981；[2] 徐云根，吉民，华维一. 头孢哌酮合成工艺的改进. 中国药科大学学报，1997，28(5)：264～266；[3] Saikawa I，Takano S，Yoshida C，et al. Cephalosporins. US 4410522，1983-10-18；[4] 中国药典，1995年版二部：172、173；[5] 美国药典. 23版：296

## 01126 头孢克洛 Cefaclor [70356-03-5]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[(氨基苯基乙酰基)氨基]-3-氯-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸单水合物；[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[(Aminophenylacetyl)amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

别名：头孢氯氨苄；头孢克罗；氯氨苄头孢菌素；Alfacet；Alfatil；Ceclor；Distaclor；Panacef；Panoral；Kefral

**结构式**

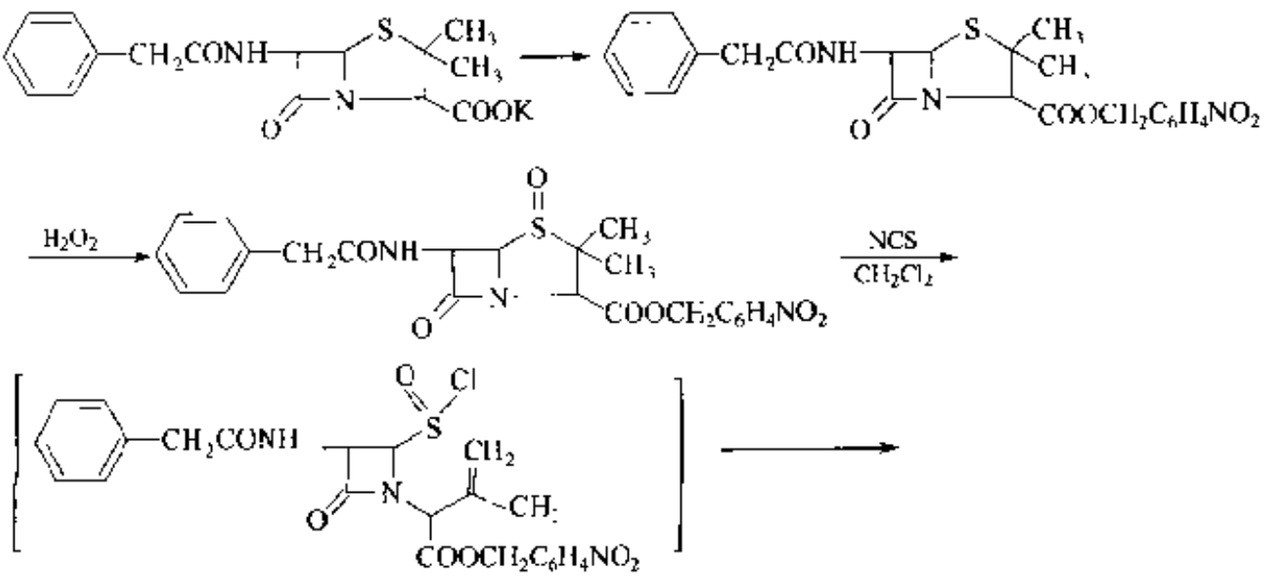


**分子式** $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S\cdot H_2O$

**相对分子质量** 385.83

**性状** 白色或类白色结晶性粉末。溶于水，几不溶于甲醇、氯仿或苯。在 pH=2.5～4.5 时稳定。UV 最大吸收（pH=7 缓冲液）：265nm（ε6800）。

**制法** 以青霉素 G 为原料。先用对硝基苄基把青霉素 G 上的羧基保护起来，然后用双氧水或过氧乙酸氧化成亚砜。在 *N*-氯代丁二酰亚胺或 *N*-氯代磷苯二甲酰胺等作用下，进行氯化和扩环。先臭氧化后还原，使 3 位形成羟基。然后先在三氯化磷下，使 3 位转化为氯代；再在五氯化磷和吡啶作用下，接着醇解 7 位形成游离的氨基的盐酸盐，即 7-氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸对硝基苄酯的盐酸盐。其溶于四氢呋喃和甲醇的溶液中，加入 5% 钯-炭的乙醇溶液，在室温和 0.35MPa 的氢压下氢化反应 45min。过滤，滤饼用四氢呋喃和水洗。蒸发溶剂至干。剩余物溶入水和乙酸乙酯的混合液中，pH 值调至 3，析出固体，过滤，并用丙酮浸泡，然后干燥即为 7-氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸。将其溶入乙腈中，在室温搅拌下加入 *N*,*O*-双（三甲基硅）乙酰胺，使形成可溶性的双硅酯。冷至 0℃，在二滴 *N*,*N*-二甲基苄胺存在下，缓慢加入 3-(*β*-羧基苄胺)丁烯酸甲酯的钠盐和氯甲酸甲酯在乙腈的反应液中。该混合液继续在冰浴中搅拌 2h，加入甲醇，过滤除去不溶物。再加入水，调 pH 值至 1.5，再用三乙胺调至 4.5。在水浴上再搅拌 1h，过滤析出的结晶性沉淀，用乙腈洗，真空干燥得头孢克洛。



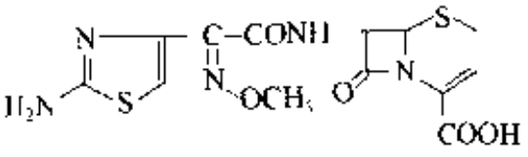
洛的合成. 国外医药——抗生素分册，1994，15 (6)：414～418，421；[3]Chauvette R R. Alpha-aminoacetyl-3-halo cephalosporins. GB 1461323，1977-01-13；[4] Merck Index 12th：1962；[5] 美国药典. 23 版：284

## 01127 头孢唑肟 Ceftizoxime [68401-81-0]

**其它名称** 学名：[(6*R*-[6α,7β(*Z*)])-7-[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧亚氨基)乙酰基]氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[(6*R*-[6α,7β(*Z*)])-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：头孢去甲噻肟；去甲酰氧甲基唑肟头孢菌素；去甲氨噻肟头孢菌素；安普西林；FK-749；FR-13749；SKF-88373；Cefizox；Ceftix；Ceftizon；Epocelin；Eposerin

**结构式**



**分子式** $C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$

**相对分子质量** 383.41

**性状** 结晶，熔点 227℃（分解）。

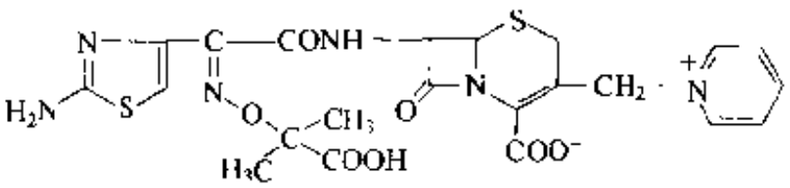
头孢唑肟钠 (Ceftizoxime Sodium)：$C_{13}H_{12}N_5O_5S_2Na$。[68401-82-1]。白色或浅灰黄色结晶性粉末，几无臭。易溶于水，略溶于甲醇，几不溶于乙醇、丙酮、氯仿、乙醚或乙酸乙酯。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠和大鼠 (mg/kg)：约 6000，静脉注射。

**制法** 方法 1：往二甲基甲酰胺（4.0g，54.8mmol）和 200ml 四氢呋喃的溶液中，在 -5～5℃和搅拌下，滴加三氯氧磷（8.4g，54.8mmol），搅拌 10min，得到 Vilsmeier 试剂。在冰浴冷却下，加入（2-甲酰胺基-4-噻唑基）乙醛酰（5.35g，26.7mmol），搅拌 30min 形成活性酸溶液。在 -15℃下加入化合物（Ⅰ）（9.0g，24.3mmol）和 20ml O，N-双（三甲基硅基）乙酰胺（BSA）在 100ml 乙酸乙酯的溶液，在 -15～0℃下搅拌 30min。加入 50ml 水，过滤收集产生的沉淀，水洗，在五氧化二磷上干燥，得 7.12g 化合物（Ⅱ），收率 57.0%。分出滤液中的有机层，用盐水洗，无水硫酸镁干燥，减压浓缩，又得 1.03g 化合物（Ⅱ），收率 8.2%。

化合物（Ⅱ）（3.0g，5.82mmol）和 1.5g 10% 钯-炭催化剂悬浮于 70ml 甲醇、30ml 四氢呋喃和 10ml 乙酸的混合液中，在室温和常压下氢化 4h。滤去催化剂，滤液减压浓缩。剩余物溶于碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯洗涤后，用 10% 盐酸调至 pH=2.0。过滤收集产生的沉淀，水洗，在五氧化二磷存在下干燥。得 1.57g 化合物（Ⅲ），收率 71.0%。

化合物（Ⅲ）（2.44g，6.41mmol）溶于 20ml 甲醇，在室温下加入 5ml 浓盐酸，搅拌 5h。过滤，滤液减压浓缩。剩余物溶于碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯

**结构式**



**分子式** $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ **相对分子质量** 546.58

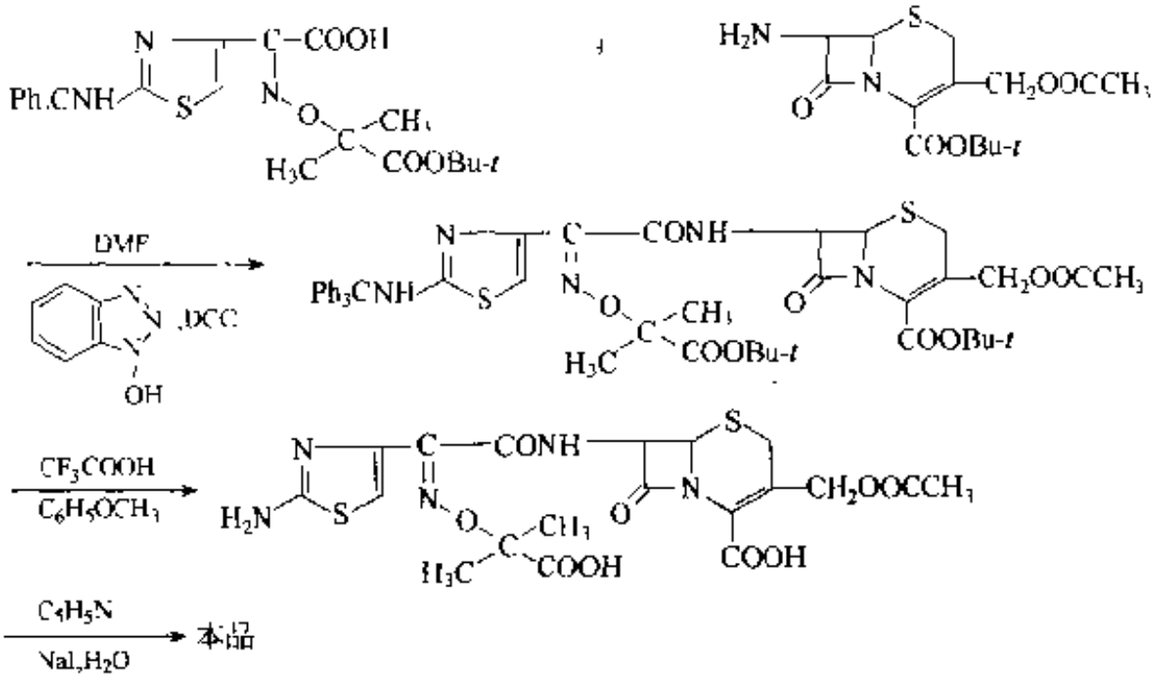
**性状** 无色结晶或白色粉末。

五水合物：$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$。[78439-06-2]。结晶性固体。UV 最大吸收(pH=6)：257nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 348)。

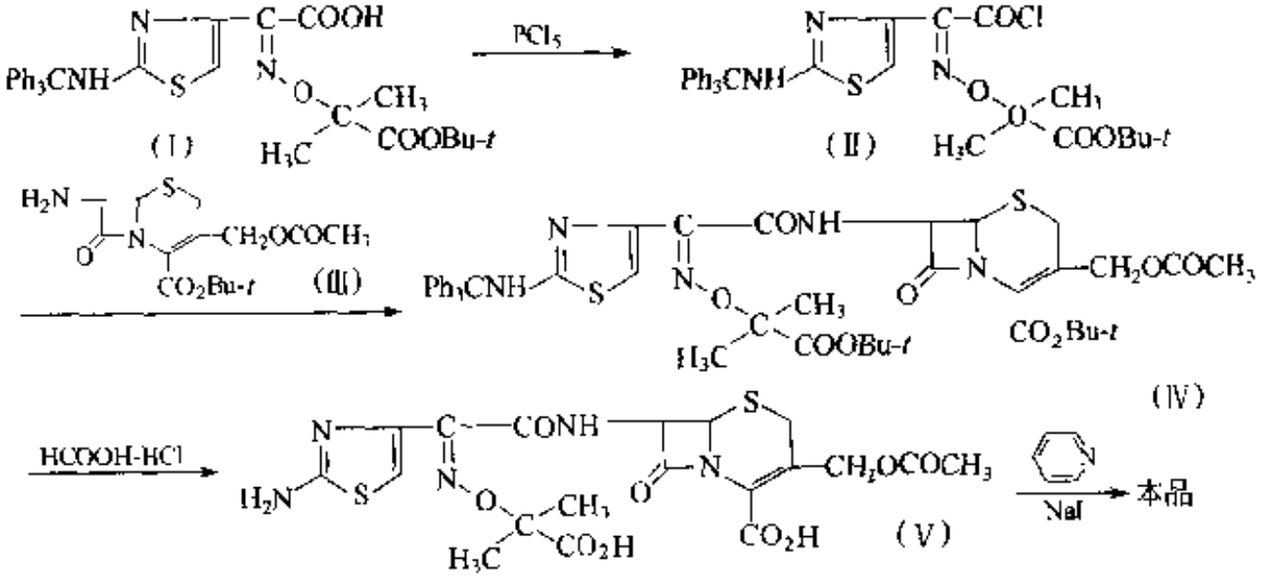
**制法** 方法 1：572mg (*Z*)-2-(2-叔丁氧基羰基丙-2-氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸和328mg 3-乙酰氧基甲基-7-氨基头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯溶于 10ml 二甲基甲酰胺中，冷至 0℃，依次加入 150mg 1-羟基苯并三唑和 225mg DCC（二环己基碳化二亚胺）。加热到室温，并在室温搅拌 5h 后放置过夜。过滤，白色的滤饼用少量乙醚洗涤。洗液和滤液合并，用 50ml 水稀释后，用乙酸乙酯萃取。萃取液连续用水、2mol/L 的盐酸、水、碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗，干燥，浓缩。剩余物进行柱层析（硅胶-乙醚）。收集含 3-乙酰氧甲基-7-[(*Z*)-2-(2-叔丁氧基羰基丙-2-氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰胺基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯的流出液，浓缩得到 533mg 产物。部分产物可用二异丙醚重结晶，熔点 103～113℃(分解)，$[\alpha]_D^{20}$ +8.5°(*C*=1.0,二甲亚砜)。

2.4g 上面得到的产物溶于 18ml 苯甲醚中，在 0℃时加入 18ml 三氟乙酸，然后在室温下搅拌 2h，并浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠溶液萃取。萃取液的 pH 值调至 6，再加入乙酸乙酯，水层酸化至 pH 值为 1.5，并用氯化钠饱和，然后再用乙酸乙酯萃取。萃取液合并，用饱和盐水洗，干燥，浓缩。剩余物溶于 20ml 热的 50% 甲酸水溶液，放置 2h。用 50ml 水稀释，过滤。滤液浓缩，剩余物再溶于 50ml 水，再过滤。减压冷冻得到 920mg 的 3-乙酰氧甲基-7-[(*Z*)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(2-羧基丙-2-氧基亚氨基)乙酰胺基]头孢-3-烯-4-羧酸，$[\alpha]_D^{20}$ +20.0°(*C*=1.0,二甲亚砜)。

1.8g 上面得到的产物和 2ml 吡啶一起，在 80℃和搅拌下，加入 7.12g 碘化钠溶于 2.2ml 水的溶液中。在 80℃下反应 1h，冷却，用 100ml 水稀释。用 2mol/L 氢氧化钠调节反应的 pH 值至 6.0，浓缩以除去吡啶。剩余的水溶液用 100ml 水稀释，并加入二滴甲基异丁基酮，然后用 2mol/L 盐酸酸化至 pH=1。过滤，滤饼用 1L 水洗。滤液和洗液合并，用醋酸乙酯洗，然后用 2mol/L 氢氧化钠调至 pH=6.0。浓缩至 50ml 后，用 500g 的 Amberlite XAD-2 树脂进行柱层析，先用水再用 20% 乙醇的水溶液作为展开液。收集含头孢他啶的流出液，浓缩，减压冷冻，得 0.56g 产品。

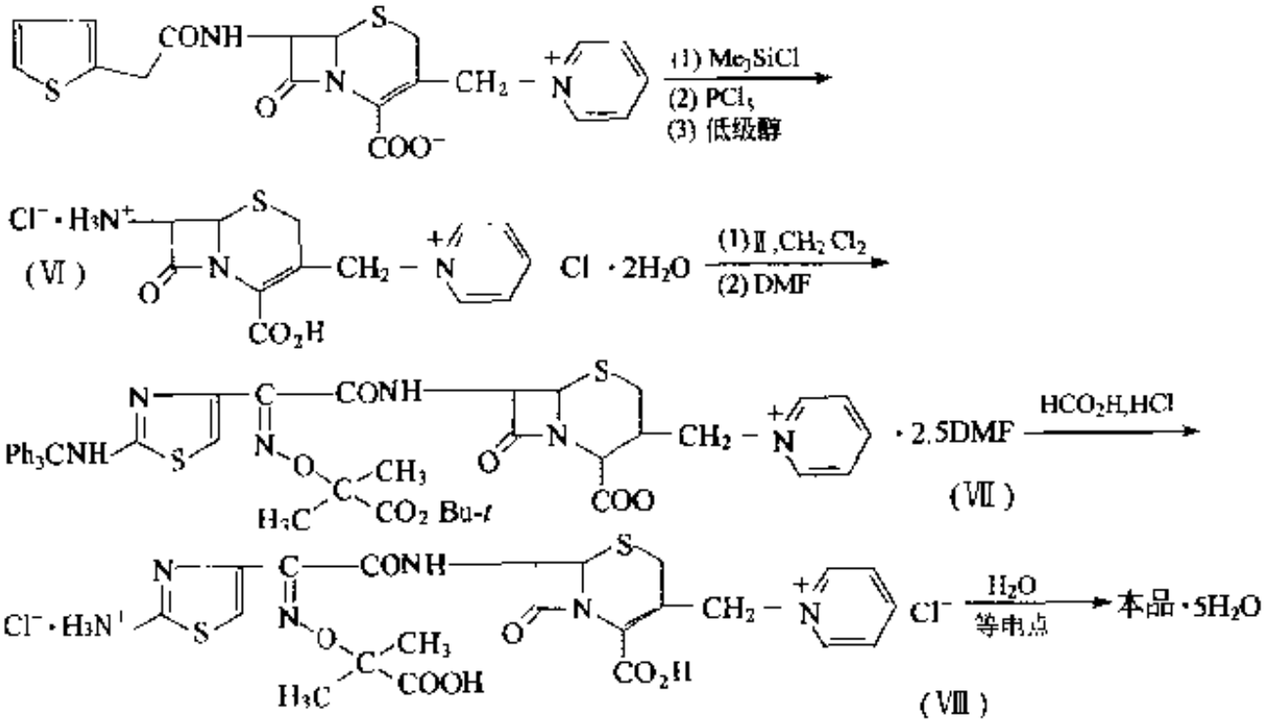



方法 2：侧链（Ⅰ）和五氯化磷反应生成相应的酰氯（Ⅱ），无需分离，直接和7-氨基头孢菌素叔丁酯（Ⅲ）进行酰化反应，生成头孢化合物（Ⅳ）。接着用甲酸和盐酸混合液处理，脱去所有三个保护基，得到头孢化合物（Ⅴ）。在碘化钠存在下，和吡啶反应取代乙酰氧基，然后经提纯得到无定形的固体的头孢他啶。

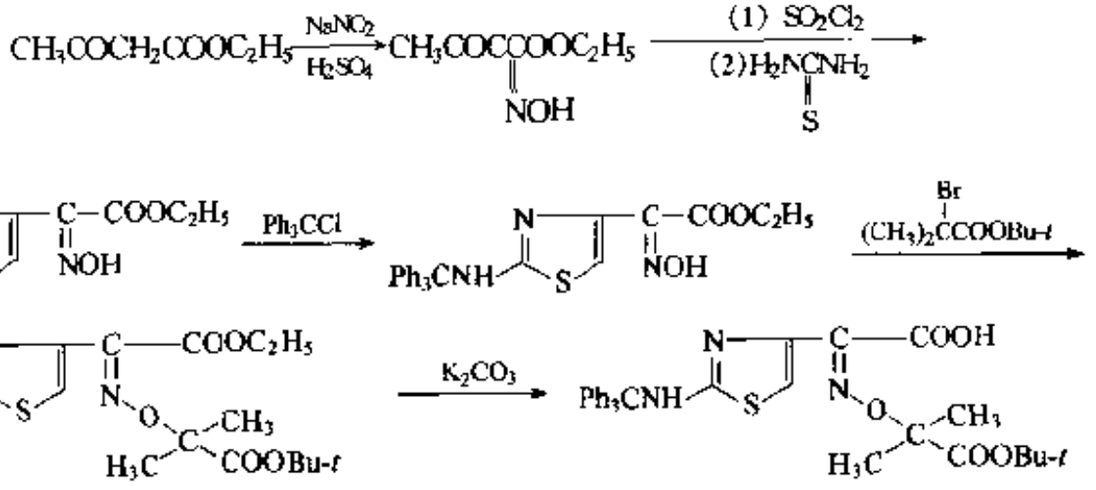



方法 3：最好以头孢噻啶为原料，因为头孢噻啶已有 3-吡啶鎓甲基。用三甲基氯化硅硅烷化后，再和五氯化磷在低温反应后，加入低级醇或二醇，得到无定形的固体，然后用含盐酸的乙腈或异丙醇等合适的溶剂来处理，得到纯的结晶化合物（Ⅵ）。接着和化合物（Ⅱ）的二氯甲烷溶液反应，反应液经水洗和蒸去二氯甲烷后，加入二甲基甲酰胺，得到纯的含 2.5 分子二甲基甲酰胺的化合物

(Ⅶ)，基本无杂质。往化合物（Ⅶ）的二甲基甲酰胺溶液中，加入甲酸和盐酸的混合液进行处理，过滤除去沉淀，再加入丙酮或甲醇，可以得到很纯的化合物(Ⅷ)。把化合物（Ⅷ）溶于水，调 pH 值至等电点，析出的头孢他啶五水合物结晶，收率高，产品纯且稳定。




所用的侧链化合物（Ⅰ）可用下面方法进行合成。




**规格** 按干燥品计算，应含不低于 95.0% 和不大于 102.0% 的 $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$；pH 值应在 3.0～4.0（每 ml 含 5mg 本品）；300mg 本品在不低于 667Pa 的真空下，于 60℃加热 3h，其干燥失重应在 13.0%～15.0%。

**用途** 第三代广谱头孢菌素，对多种 β-内酰胺酶稳定，对革兰阳性菌和阴性菌以及厌氧菌株均有较强的杀菌作用，对绿脓杆菌有高效，是惟一的一个能代替氨基糖苷类的头孢类抗生素，因而有人称之为第四代头孢类抗生素。临床用于敏感

菌所致的一般严重感染（如败血症、脑膜炎、菌血症等），呼吸道感染（如肺炎、支气管炎等），耳鼻喉部感染，皮肤及软组织感染，泌尿道感染，胃肠、胆及腹部感染，骨及关节感染等。

**生产厂家** 英国葛兰素公司创制，1979年第一次报道，1984年先后在英国、德国等国家上市。

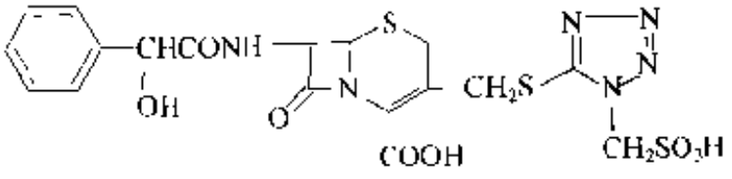
**参考资料** [1] O'Callaghan C H, et al. Cephalosporin antibiotics. GB 2025398, 1980-01-23; [2] Merck Index 12th: 1995; [3] 美国药典. 23版: 308

## 01129 头孢尼西 Cefonicid [61270-58-4]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[(2-羟基-2-苯基乙酰基)氨基]-3-[(1-磺甲基-1*H*-四唑-5-基)硫甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*R**)]]-7-[(2-Hydroxy-2-phenylacetyl)amino]-3-[(1-sulfomethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：羟苄磺唑头菌素；SKF-75073；Cefodie；Monocid；Monocidur；Praticef

**结构式**

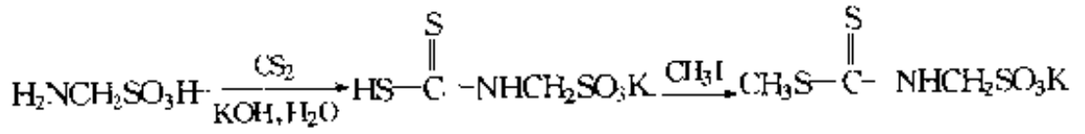


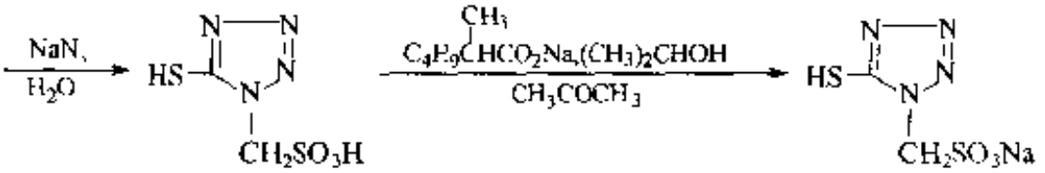
**分子式** $C_{18}H_{18}N_6O_8S_3$ **相对分子质量** 542.57

**性状** 溶于乙酸乙酯。

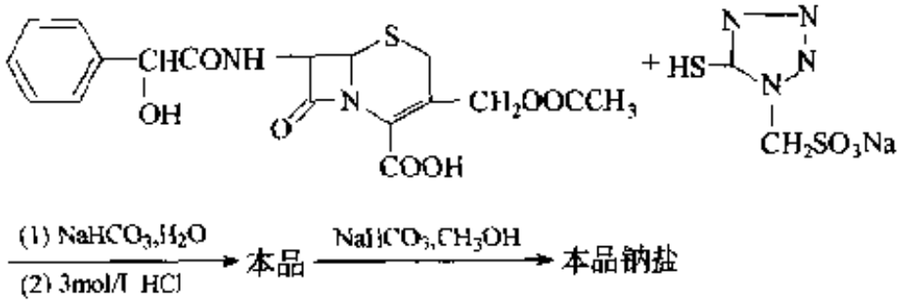
**制法** 112g(2.0mol)氢氧化钾和111g（1.0mol）氨基甲磺酸溶于250ml水中，于25℃时，加入71ml二硫化碳，继续搅拌12h后，加入250ml乙醇，然后加入62ml（1.0mol）碘甲烷，当放热反应停止后，冷却至室温，过滤收集固体产物。该固体用热甲醇进行萃取，萃取液浓缩得到*N*-磺甲基二硫代氨基甲酸甲酯的钾盐。

45.3g(0.19mol)上面得到的*N*-磺甲基二硫代氨基甲酸甲酯的钾盐和16.9g(0.26mol)叠氮钠溶于425ml水中，于80℃下加热4.75h。反应液流经一离子交换树脂柱（Amberline 1 R·120H），用水进行展开，直到流出液的pH值达到3.5。流出液用乙醚萃取后，再浓缩至干，即得1-磺甲基四唑-5-硫醇，该硫醇溶于丙酮，加入30% 2-乙基己酸钠溶于异丙醇的溶液，过滤析出的沉淀，即为1-磺甲基四唑-5-硫醇的钠盐。





27.4g(0.062mol)7-扁桃酰胺基头孢烷酸，10.2g(0.047mol)1-磺甲基四唑-5-硫醇的钠盐和9.2g(0.109mol)碳酸氢钠溶于300ml水，于70℃下加热1h。用冰浴冷却，以3mol/L的盐酸酸化至pH=1.8。然后用醋酸乙酯萃取，过滤。滤液用Amberlite XAD-8树脂柱进行柱层析，展开液为含甲醇的水，且随着不断地展开，甲醇的含量不断地增加。如此即可得头孢尼西。把头孢尼西溶于甲醇，加入5%甲醇钠的甲醇溶液，使pH=7.0。然后加入乙醇，使其产生沉淀。过滤收集该沉淀，并溶于水，低压冻干后得到头孢尼西的二钠盐。



**规格** 头孢尼西钠：按无水物计算，每1mg含不少于832μg和不大于970μg的头孢尼西($C_{18}H_{18}N_6O_8S_3$)；每1mg头孢尼西含不大于0.35的USP内毒素；pH值应在3.5～6.5(1mg本品溶于20ml水)；含水分应不大于5.0%。

**用途** 第二代头孢菌素类抗菌素，对大多数革兰阳性球菌有抗菌作用，对革兰阴性杆菌的抗菌谱比第一代头孢菌素广，对大肠杆菌、肺炎杆菌、奇异变形杆菌等均有较强的抗菌作用。用于敏感菌所致的尿路感染、皮肤及软组织感染、呼吸道感染、骨感染、淋病等。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1980; [2] Berges D A.7-Acyl-3-(sulfonic acid and sulfamoyl substituted tetrazolyl thiomethyl) cephalosporins.US 4093723, 1978-06-06; [3] Theodore P.7-(D-Mandelamido-3-(1-sulfomethyltetrazol-5-yl) thiomethyl-3-cephem-4-carboxylic acid monosodium salt.US 4576937, 1986-03-18; [4] 美国药典. 23版: 295

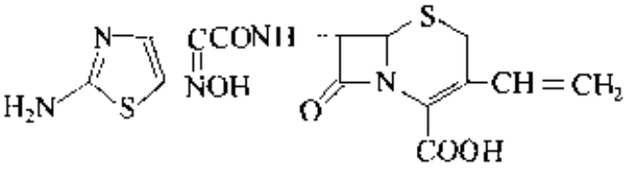
## 01130 头孢地尼 Cefdinir [91832-40-5]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-{[(2-氨基-4-噻唑基)(羟基亚氨)乙酰基]氨基}-3-乙烯基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(hydroxyimino)acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-

thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：Cefzon；Cephoral；Novacef；FK-482；BMY-28488

**结构式**

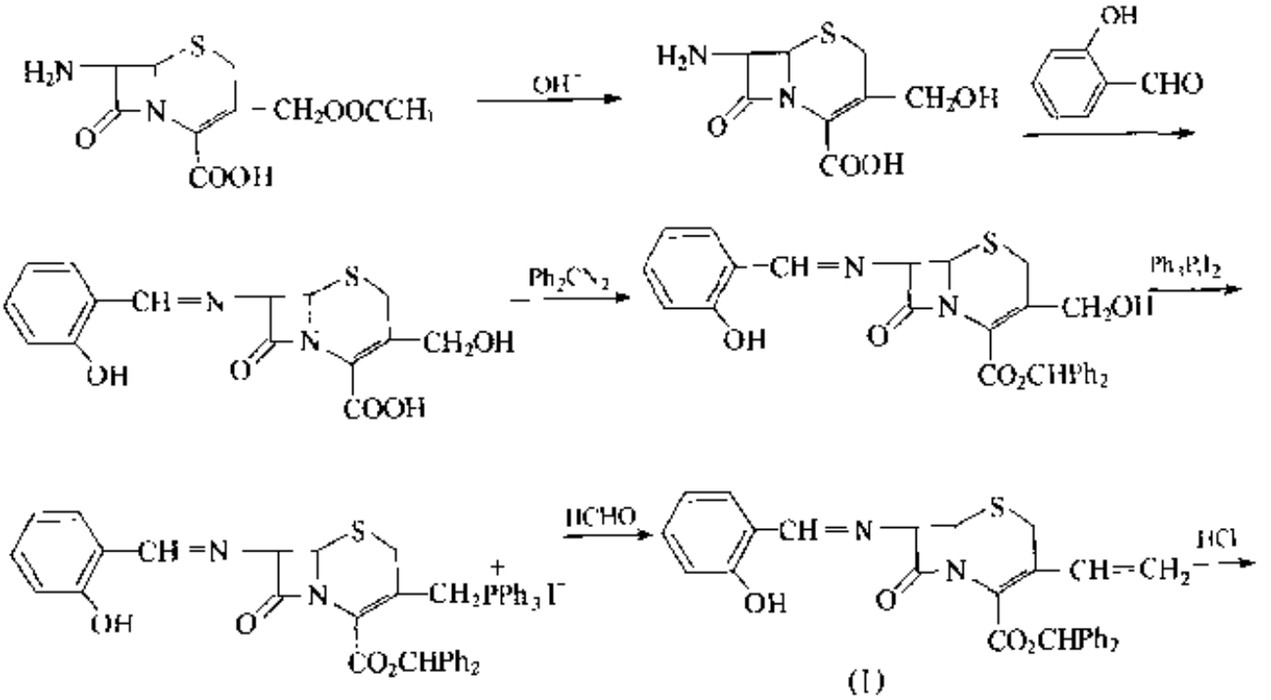


**分子式** $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ **相对分子质量** 395.42

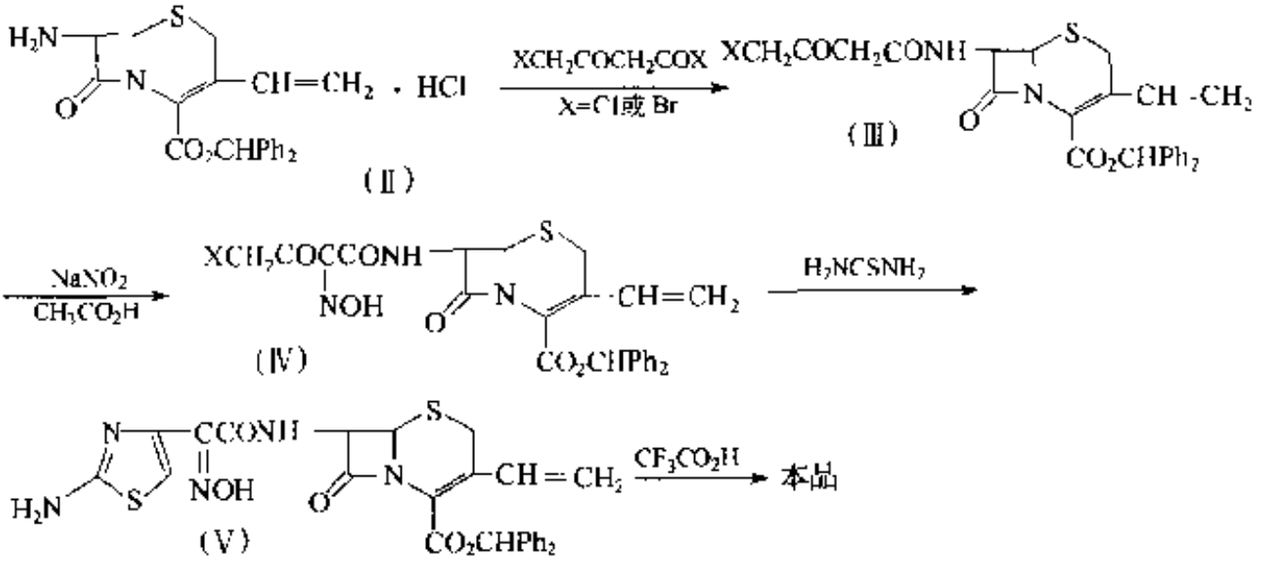
**性状** 白色至微黄色结晶性粉末，无臭或略臭，几不溶于乙醇、乙醚或水。熔点170℃（分解）。UV 最大吸收（pH＝7 磷酸缓冲液）：223，186nm（ε17400，19700）。pKa9.70。

头孢地尼钠（Cefdinir Sodium）：$C_{14}H_{12}N_5O_5S_2Na$。熔点 220℃（分解）。

**制法** 以 7-ACA 为原料，对 7 位氨基和 2 位羧基保护后，再与三苯基磷反应得磷化物，它在碱性条件下与甲醛进行 Wittig 反应得 3 位的乙烯基衍生物（Ⅰ）。用盐酸处理使 7 位的氨基游离而得化合物（Ⅱ）。在 N-三甲基硅基乙酰胺存在下，化合物（Ⅱ）和 4-溴乙酰乙酰溴在乙酸乙酯中，于－10℃下反应 1h，得酰化产物（Ⅲ），收率 88%。化合物（Ⅲ）在二氯甲烷和乙酸中，用亚硝酸钠水溶液在－5℃亚硝化 30min，再加入尿素破坏过量的亚硝酸钠，得到定量收率的羟胺化合物（Ⅳ）。化合物（Ⅳ）在 *N*,*N*-二甲基乙酰胺中，和硫脲于 5℃反应 1h，环合得到化合物（Ⅴ）。粗品化合物（Ⅴ）在苯甲醚中，和三氟乙酸在 5℃下反应 1h，然后用水重结晶，即得头孢地尼，收率 45%[以化合物(Ⅳ)计]。



(I)



**用途** 临床上对1431例各种细菌引起的感染的总有效率为81.8%，对革兰阳性和阴性菌均具优良的抗菌作用。用于传染性脓疱病、丹毒、皮下脓肿、乳腺炎、外伤及手术后表面感染、咽喉炎、急性支气管炎、肺炎、扁桃炎、淋菌性尿道炎、子宫内感染等。

**生产厂家** 日本藤泽药品工业公司开发，1991年10月上市。

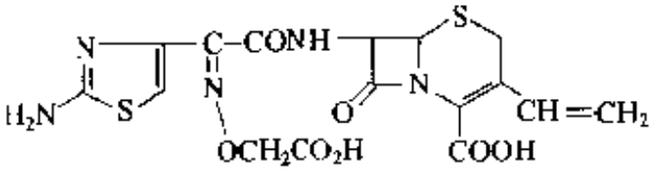
**参考资料** [1] Inamoto Y, Chiba T, Kamimura T and Takaya T. FK 482, a new orally active cephalosporin synthesis and biological properties. J Antibiot, 1988, 41 (6): 828～830; [2] Merck Index 12th: 1971; [3] 王金生．新口服头孢菌素头孢克肟和Cefdinir．国外医药——抗生素分册，1995，16 (6)：420～423；[4] Takaya T, Takasugi H, Masugi T, et al. 7-Substituted-3-vinyl-3-cephem compounds and processes for production of th same. US 4559334, 1985-12-17

## 01131 头孢克肟 Cefixime [79350-37-1]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-氨基-4-噻唑基)[(羧甲氧基)亚氨基]乙酰基]氨基]-3-乙烯基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]-2-辛烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：氨噻肟烯头孢菌素；世福素；Cefixoral; Cefspan; Cephoral; Oroken; Suprax; Unixime; CFIX; FK-027; FR-17027; CL-284635; Saprax; Supracef

**结构式**



**分子式** $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ **相对分子质量** 453.46

**性状** 白色或浅黄色结晶性粉末，无臭或略有异臭。易溶于乙醇或二甲亚砜，微溶于丙酮，几不溶于乙醇、己烷、乙酸乙酯或水。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠(mg/kg)：全部＞10000 口服；5000，7000 静脉注射。

(*Z*)-头孢克肟二钠（Cefixime Disodium)：$C_{16}H_{13}N_5O_7S_2Na_2$，熔点＞250℃。

(*E*)-头孢克肟三水合物：$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$。淡黄色固体，熔点 218～225℃（分解)。

**制法** 方法 1：以 7-ACA 为原料。

7-ACA (18.7g, 67mmol) 悬浮于 120ml 水和 120ml 甲醇的混合溶液中，在 -20℃ 下滴加氢氧化钠(5.5g,142mmol)溶 18ml 水的溶液，在 -10～-20℃ 下搅拌 25min。用浓盐酸中和至 pH = 7.5。在 15℃ 下加入水杨醛 (10.7g, 87.6mmol)，然后搅拌 1h。加入二苯基重氮甲烷 (15.7g, 80.9mmol) 在 85ml 乙酸乙酯的溶液，继续搅拌 1h。在反应过程中，用 1mol/L 盐酸保持反应液的 pH 值为 4.0～4.5。反应液用 550ml 乙酸乙酯提取，提取液用盐水洗，减压浓缩。剩余物用石油醚浸渍，得 29.6g 化合物（Ⅰ)，收率 78.1%，熔点 97～98.5℃ (分解)。化合物(Ⅰ)(1.01g,2mmol)溶于 10ml 二氯甲烷，在 -30℃下加入五氯化磷(0.46g,2.2mmol)和吡啶(0.176g,2.2mmol)，在 -20～-30℃下搅拌 1h。将反应液倾入冰水，分出有机层，用盐水洗，干燥，减压浓缩。得 0.9g 化合物(Ⅱ)，收率 85.7%，熔点 180.5～182.0℃。

化合物(Ⅱ)(4.0g,7.6mmol)溶于 10ml 二甲基甲酰胺，在冷却和搅拌下加入三苯膦 (2.2g、8.4mmol)。加毕，在室温下搅拌 2h。将反应液倾入 250ml 异丙醇中，过滤收集沉淀 (6.7g)。将该沉淀溶于 10ml 二氯甲烷和 5ml 水，加入 17.4ml 36%甲醛水溶液。用 10%碳酸钠水溶液调至 pH=9.0。在室温下搅拌 1h 后，用 20ml 二氯甲烷提取。提取液用盐水洗，干燥，减压浓缩。得 3.0g 化合物(Ⅲ)，收率 78.9%，熔点 180.5～182℃ (分解)。

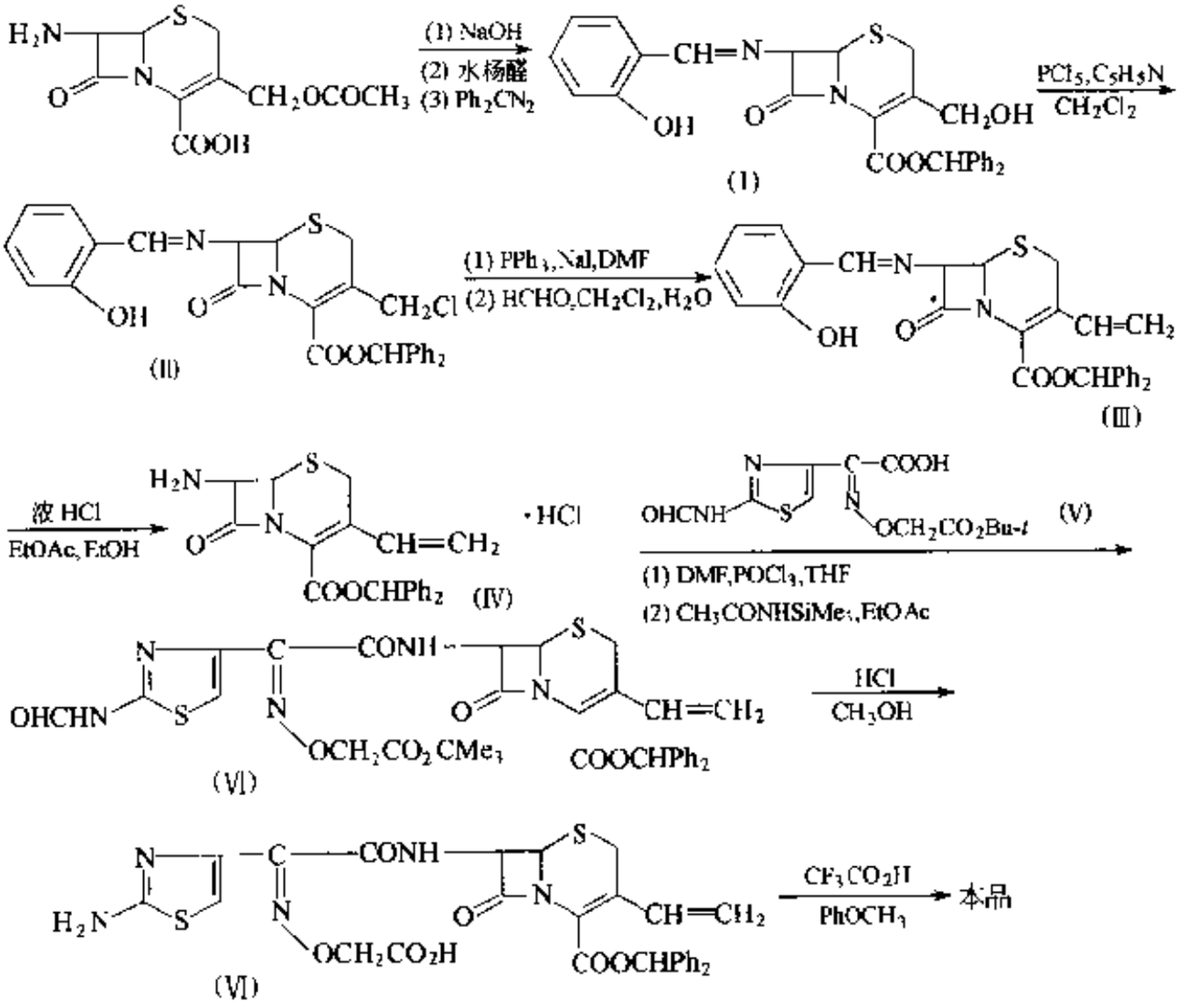
化合物(Ⅲ)(18.96g,38.2mmol)溶于 135ml 乙酸乙酯和 34ml 乙醇的混合液中，在室温下加入 5.7ml 浓盐酸，搅拌 1.5h。过滤收集沉淀，用乙酸乙酯洗，干燥。得 11.32g 化合物（Ⅳ)，收率 69%，熔点 172～173℃ (分解)。

在 -5～0℃ 和搅拌下，往二甲基甲酰胺 (3.66g, 50.1mmol) 和 80ml 四氢呋喃中，滴加三氯氧磷 (7.7g, 50.1mmol)，搅拌 30min 得到 Vismeier 试剂。在冰浴冷却下，加入化合物(Ⅴ)(13.8g,41.8mmol)，再搅拌 1h 得到化合物 (Ⅴ) 的活性溶液。在 -20℃ 下，将该溶液加到化合物(Ⅳ)(15g,34.9mmol)和 *N*-(三甲基硅基)乙酰胺(MSA)(32g,244mol)在 150ml 乙酸乙酯的溶液中，继续搅拌 30min。加入乙酸乙酯和水，分出有机层，用 5%碳酸氢钠溶液和盐水洗，干燥，减压浓缩，剩余物用异丙醇浸渍，得 23.1g 化合物 (Ⅵ)，收率 97.5%

化合物(Ⅵ)(19.0g,28.0mmol)溶于 380ml 甲醇，在室温下加入浓盐酸

(11.6g，112mmol)，搅拌1h。用5%碳酸氢钠水溶液中和，减压浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯后，用盐水洗，干燥。减压浓缩，剩余物用异丙醇浸渍，得15.3g化合物（Ⅶ），收率84.1%。

化合物(Ⅶ)(15.0g,23mmol)溶于15ml苯甲醚，在冰浴冷却下，加入60ml三氟乙酸。加毕，在室温下搅拌80min。在搅拌下，将该反应液滴加到600ml异丙醇中。过滤收集产生的沉淀，溶于5%碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯洗。用5%盐酸将该水溶液调至pH=6.0，用大孔非离子吸收树脂（Diaion HP-20）柱层析，用水洗脱。在冷却下，用10%盐酸将流出液酸化至pH=2.3。过滤收集沉淀，干燥，得3.55g头孢克肟，收率34.1%。




方法2：以脱乙酰头孢菌素C为原料。

脱乙酰头孢菌素C钠盐（118.6g，0.3mol）溶于1.0L水和0.6L丙酮，在10～15℃下加入苯甲酰氯（42.1g，0.3mol），在加入过程中，用20%碳酸钠溶液保持反应液的pH值在6.5～7.5。加毕，在10～15℃下搅拌1h。减压蒸去丙酮，剩下的水溶液用乙酸乙酯洗。往水溶液中加入300ml乙酸乙酯，加入重氮二苯甲

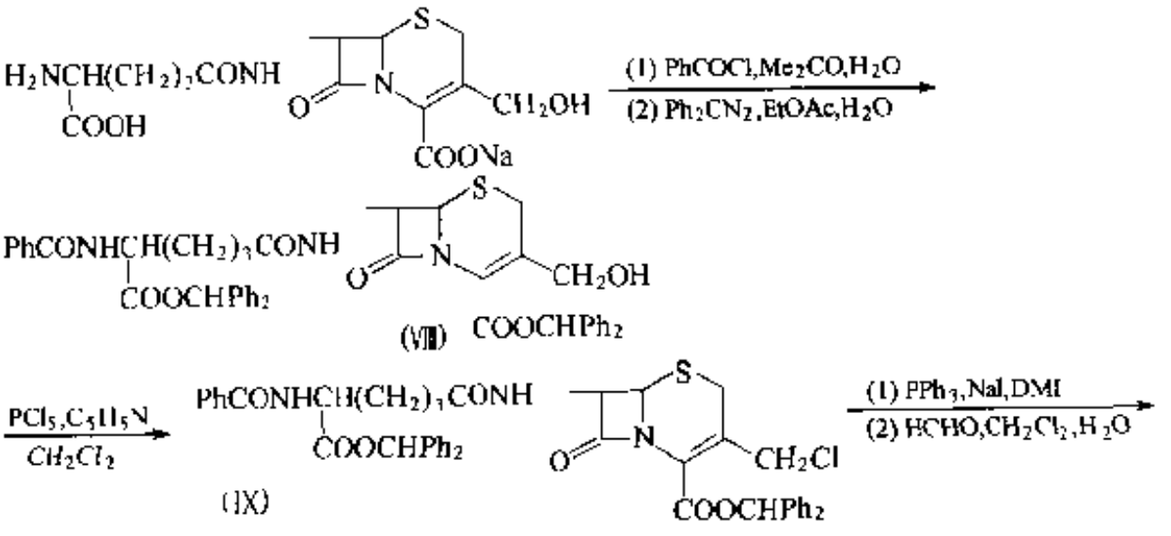
烷（135.8g，0.75mol）在1.0L乙酸乙酯中的溶液。用浓盐酸调至pH－3.5后，在室温下搅拌1.5h。再用浓盐酸将反应液调至pH＝2.5后，分出有机层，用盐水洗，干燥，减压浓缩。剩余物溶于400ml丙酮，加入4.0L异丙醚。收集沉淀，得224.8g化合物（Ⅷ），收率92.5%。

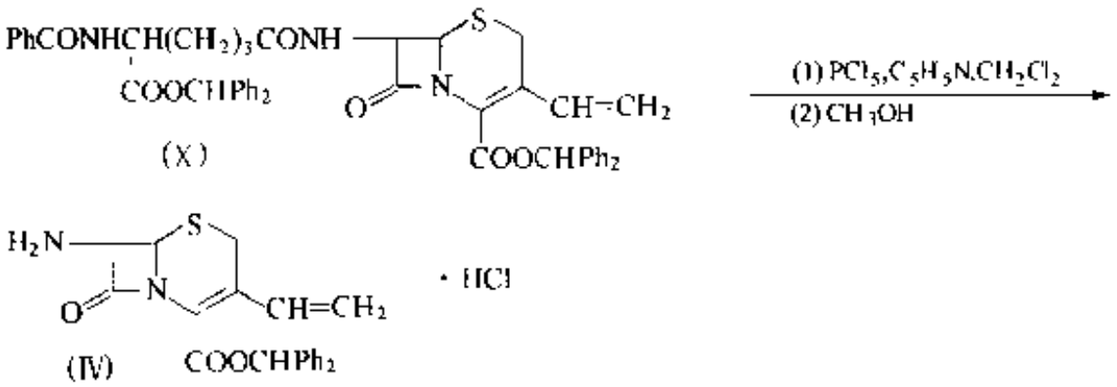
化合物（Ⅷ）（100g，0.123mol）溶于600ml二氯甲烷，在－30℃下加入五氯化磷（25.6g，0.123mol），再加入吡啶（9.8g，0.123mol）。在－20～－10℃下搅拌1h后，将反应液倾入500ml二氯甲烷和300ml水的混合液中。分出二氯甲烷层，用盐水洗，干燥，减压浓缩。剩余物用异丙醚浸渍，得114.5g粉末状的化合物（Ⅸ），收率98%。

化合物（Ⅸ）（102g，0.123mol）溶于300ml二甲基甲酰胺，在35℃下加入碘化钠（18.4g，0.123mol），搅拌30min。加入三苯膦（48.5g，0.185mol），在35～38℃下搅拌1h。减压浓缩至剩2/3体积后，将其滴加到5.0L异丙醇中。过滤收集沉淀，用异丙醚洗，干燥。减压浓缩，剩余的固体约123.5g溶于1.0L二氯甲烷，在25℃下加入300ml 36%甲醛，搅拌2h，并用20%碳酸钠保持pH值为9.0。反应结束后，用10%盐酸调至pH＝5.0。分出有机层，用盐水洗，减压蒸发。剩余物用乙酸乙酯浸渍，得63.5g粉状末的化合物（Ⅹ），收率75.8%。

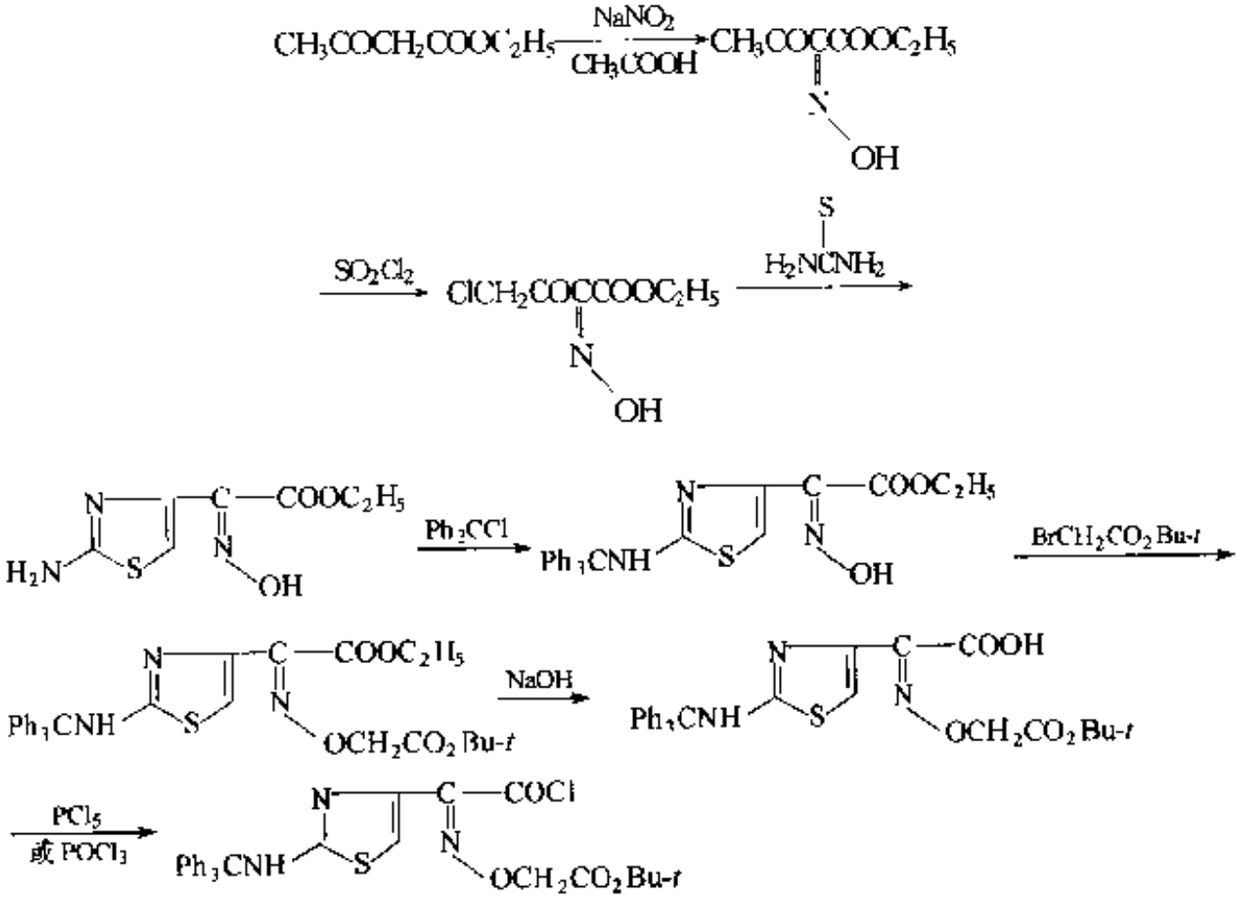
在5℃下，往五氯化磷（15.5g，74.4mmol）在200ml二氯甲烷的溶液中，加入吡啶（5.9g，74.4mmol），搅拌20min。在5℃下加入化合物（Ⅹ），搅拌2h。冷至－40℃，一次性加入同样冷至－40℃的120ml甲醇。反应液在1h内缓慢升至20℃。反应液减压浓缩，剩余物用300ml乙酸乙酯和50ml水浸渍。过滤收集沉淀，用50ml异丙醇洗2次，再用50ml异丙醚洗。得8.4g结晶状的化合物（Ⅳ），收率79.0%。

化合物（Ⅳ）再和方法1一样反应得到头孢克肟。





侧链的制备：以乙酰乙酸乙酯为原料，在乙酸中亚硝化在2位引入羟肟，用硫酰氯氯化在4位引入氯，和硫尿环合得到噻唑衍生物，和三苯甲基氯反应以保护2位上的氨基，再和溴乙酸叔丁酯反应，以在肟羟基的氧上引入乙酸基，氢氧化钠水解再氯化使成酰氯，即得到所需的噻唑侧链。



**规格** 按无水物计算，每1mg含不少于950μg和不大于1030μg的头孢克肟（$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$）；pH值应在2.6～4.1（每ml含0.7mg的头孢克肟）；含水分应在9.0%～12.0%。

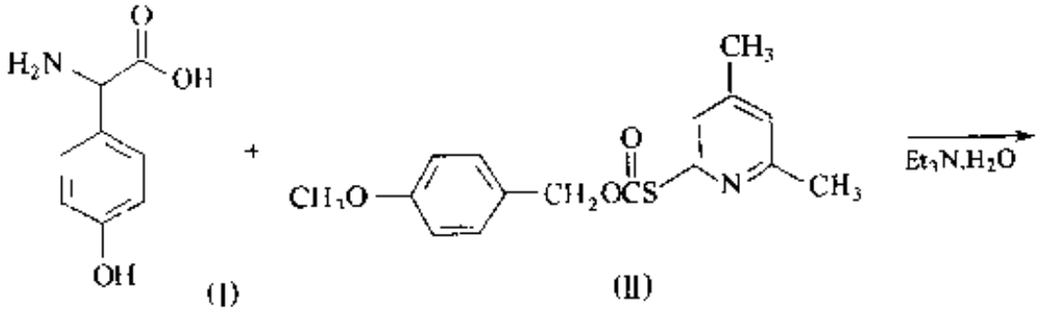
**用途** 第三代口服头孢菌素类广谱抗生素，对链球菌属等革兰阳性菌、淋球菌、流感杆菌等革兰阴性菌，以及对头孢克罗、头孢氨苄、头孢羟氨苄耐药的大肠杆

**制法** D-(－)-对羟基苯基甘氨酸(Ⅰ)(4.175g,25mmol)和三乙胺(3.79g,37.5mmol)溶于13ml水，加入2-(4-甲氧基苄氧基羰基硫)-4,6-二甲基吡啶(Ⅱ)(8.36g,27.5mmol)在17ml二氧六环的溶液。然后在室温下搅拌2h。加入33ml水，用45ml乙酸乙酯提取，以除去未反应的碳酸酯(Ⅱ)。水层冷却至0～5℃，用6mol/L盐酸调至pH=2，用45ml乙酸乙酯提取1次，再用20ml乙酸乙酯提取2次。提取液合并，依次用25ml 5%盐酸水溶液洗2次，40ml饱和氯化钠水溶液洗3次，用无水硫酸镁干燥。浓缩至1/3体积，冷至10℃以下，滤集结晶，用12ml乙酸乙酯洗，真空干燥，得7.47g化合物(Ⅲ)，收率90.2%，熔点136～137℃。

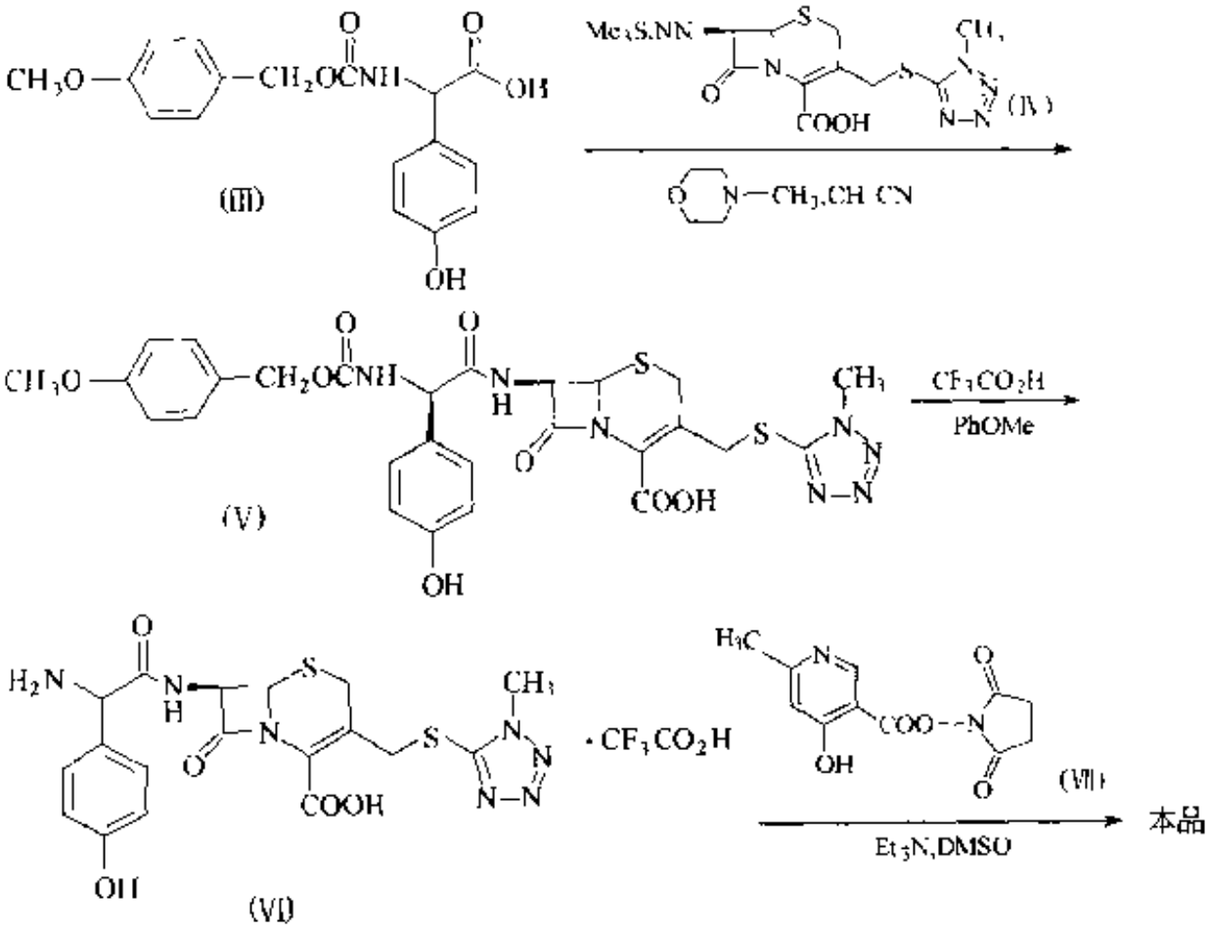
化合物(Ⅲ)(0.2mol)和N-甲基吗啉(0.2mol)溶于420ml乙腈中，搅拌下冷却至－20～－15℃。加入氯甲酸异丁酯(0.2mol)，在－20～－15℃下维持10min。加入化合物(Ⅳ)(从0.42mol*N*,*O*-双(三甲基硅基)乙酰胺和0.2mol化合物(Ⅳ)的游离胺在350ml乙腈中反应制得)，在－15℃下搅拌2h。缓慢升至5℃，并在5℃下再搅拌1h。加入25ml甲醇，过滤除去未反应的化合物(Ⅳ)的游离胺。滤液真空浓缩至干，剩余物溶于10%碳酸氢钾水溶液。用乙酸乙酯洗2次，然后加入新鲜的乙酸乙酯，在0～5℃和搅拌下用2mol/L盐酸调至pH=2，分出有机层，水层用乙酸乙酯提取2次。有机层合并，用氯化钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，剩余物用二氯甲烷处理。过滤收集沉淀，用二氯甲烷洗，真空干燥，得到化合物(Ⅴ)，熔点127～134℃(分解)。

10mmol化合物(Ⅴ)在30ml三氟乙酸的6ml苯甲醚中，在室温搅拌20min。在搅拌下，将该溶液加到400ml乙醚中。过滤收集沉淀，用乙醚洗，真空干燥，得化合物(Ⅵ)，不用提纯，直接用于下步反应。

30mmol三乙胺和10mmol化合物(Ⅶ)溶于30～50ml二甲亚砜，在搅拌下加入10mmol化合物(Ⅵ)，然后在室温下搅拌30min。过滤除去痕量的不溶物，在搅拌下将滤液加到600～1000ml丙酮中。过滤收集沉淀，用丙酮洗，真空干燥。然后将其溶入40～80ml水和40～80ml甲醇(或乙腈)，如有不溶物，过滤除去。在5～15℃下，用2mol/L盐酸调至pH=2。滤集沉淀，用水-甲醇(或乙腈)洗，真空干燥。最后用制备液相色谱提纯，得到头孢匹胺。




(Ⅰ) (Ⅱ)




**规格** 按无水物计算，每1mg含不少于974μg和不大于1026μg的头孢匹胺（$C_{25}H_{24}N_8O_7S_2$）；pH值应在3.0～5.0（每mg的头孢匹胺在200ml水的悬浮液）；含水分应不大于9.0%。

**用途** 用于葡萄球菌属、消化球菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、流感杆菌、链球菌属等敏感菌引起的败血症、肺炎肺化脓症、前列腺炎、急慢性支气管炎、扁桃体炎、胆囊炎、胆道炎、子宫内感染等。

**生产厂家** 日本住友公司开发，1985年10月上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th：1989；[2] Yamada H，Jimpo K，Tobiki H，et al.New broad-spectrum cephalosporins with anti-pseudomonal activity Ⅰ.Synthesis and antibacterial activity of 7β-[D-2-[(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carbonylamino)-and (4-hydroxypyridine-3-carbonylamino)]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporins.J Antibiot，1983，36(8)：522～531；[3] Yamada H，Tobiki H，Kiyokazu T，etal.New broad-spectrum cephalosporins with anti-pseudomonal activity Ⅱ.Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-acylamino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl) thiomethyl] ceph-3-em-4-carboxylic acids.J Antibiot，1983，36(5)：532～542；[4] Yamada H，Tobikj H，Jimpo K，et al.New broad-spectrum cephalosporins with anti-pseudomonal activity Ⅲ.Synthesis and antibacterial activity of 7β-[D-2-(4-hydroxy-6-methylpyridine-3-carbonylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(methyl or substituted methyl) ceph-3-em-4-carboxylic acids.J Antibiot，1983，36(5)：543～

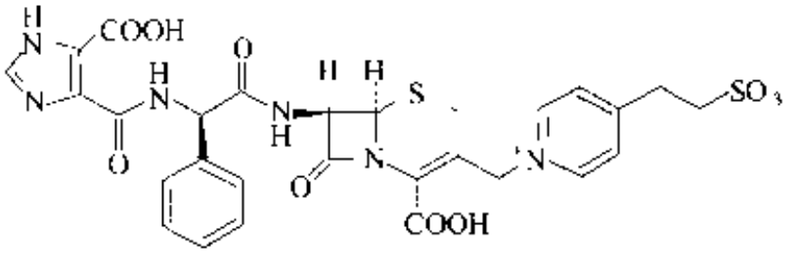
551；[5] 美国药典. 23版：305

## 01134 头孢咪唑 Cefpimizole [84880-03-5]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(7*R**)]]-1-[[2-羧基-7-[[[[(5-羧基-1*H*-咪唑-4-基)羧酰基]氨基]苯乙酰基]氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-4-(2-磺基乙基)吡啶鎓内盐；[6*R*-[6α,7β(7*R**)]]-1-[2-Carboxy-7-[[[[(5-carboxy-1*H*-imidazol-4-yl)carbonyl]amino]phenylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-4-(2-sulfoethyl)pyridinium inner salt

别名：AC-1370；Ajicef；Renilan；U-63196；U-63196E

**结构式**

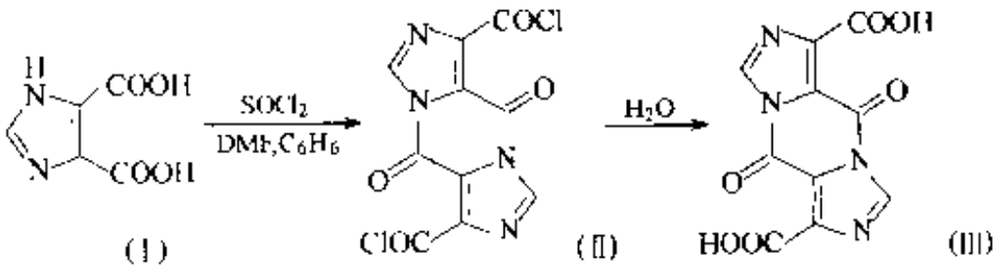


**分子式** $C_{28}H_{26}N_6O_{10}S_2$ **相对分子质量** 670.68

**性状** 头孢咪唑钠(Cefpimizole Sodium)：$C_{28}H_{25}N_6O_{10}S_2Na$。[85287-61-2]。白色至微黄色粉末或结晶，无臭或微臭。易溶于水，极微溶于甲醇，几不溶于丙酮、醚或正己醇。熔点 197～210℃。$[\alpha]_D^{20}$ -28.2((*C*=0.5，水)。UV 最大吸收（水）：257nm (ε22400)。溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（g/kg）：2.7，2.9，4.2，3.5 静脉注射；8.2，6.8，12.2，11.5 皮下注射；全部＞15.0 口服。

**制法** 吡唑-4,5-二羧酸(Ⅰ)(7.8g,50mmol)悬浮在含有 4ml 二甲基甲酰胺的 100ml 干燥苯中，加入 30ml 氯化亚砜，在 85℃下搅拌回流 6h。蒸去溶剂，往剩余物中加入 50ml 干燥苯。真空浓缩得到固体，往该固体中再加入 50ml 苯，在室温下搅拌 30min，过滤收集不溶物，用苯洗，干燥得 7.0g 化合物（Ⅱ），收率 89%。

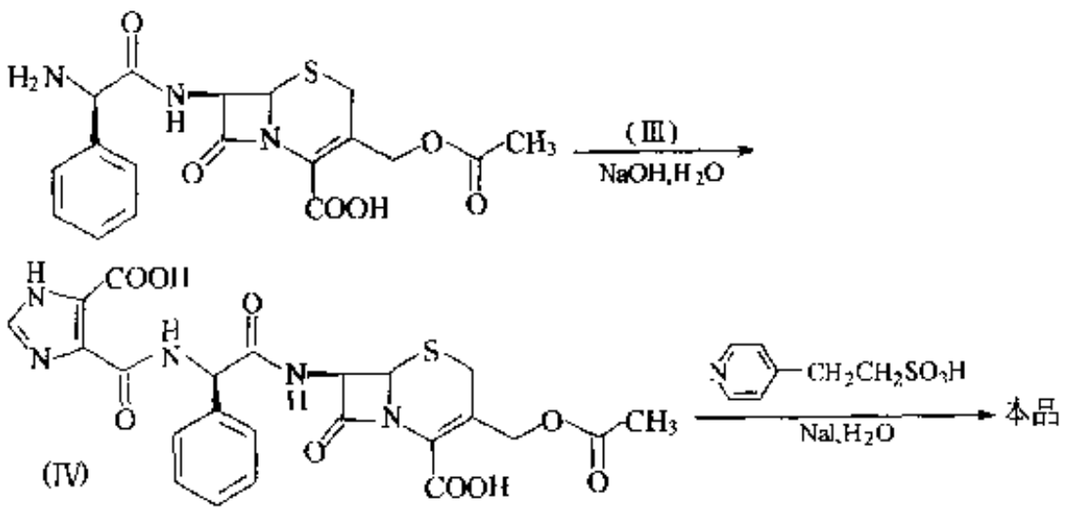
化合物(Ⅱ)(62.6g,200mmol)悬浮于 800ml 水，在 40℃下搅拌 6h。过滤收集不溶的固体，用 100ml 水洗，再用丙酮洗（5×100ml）。真空干燥得 60.8g 化合物（Ⅲ），收率 97%，熔点 284℃（分解）。




(Ⅰ) (Ⅱ) (Ⅲ)

头孢来星（Cephaloglycin）（12.2g，30mmol）悬浮于 50ml 水，在冰浴冷却下，用 13.5%氢氧化钠小心地调至 pH＝8.5。在冷却和搅拌下，分批小量加入化合物(Ⅲ)(9.36g，30mmol)，并用 13.5%氢氧化钠溶液维持反应液的 pH 值在 7.30～7.60。反应液在冰浴冷却下，搅拌 40min 后，用 6%盐酸调至 pH＝6.3。搅拌 10min 后，过滤除去沉淀，滤液用 6%盐酸调至 pH＝2。过滤收集产生的固体，水洗，真空干燥。将该固体悬浮于乙酸乙酯-甲醇（1∶1）的混合液中，在 40℃下搅拌 20min。过滤除去不溶物，滤液减压浓缩至约 50ml。加入 500ml 乙醚，在冰箱中放置过夜。过滤收集沉淀，用石油醚洗，干燥。得 12.5g 化合物(Ⅳ)，收率 75%。

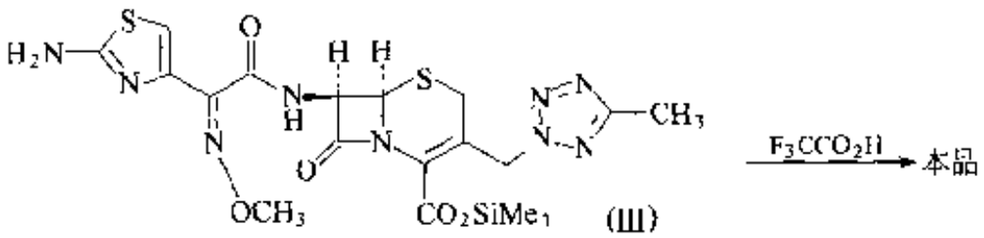
化合物(Ⅳ)(7.13g,12.8mmol)和 4-吡啶基乙磺酸(4.9g，26.3mmol)悬浮于 30ml 水，加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液使其溶解，并调至 pH＝6.5。加入 87.5g 碘化钠，在 65℃下搅拌 70min。冷却，在冰浴冷却和搅拌下，将其滴加到 330ml 丙酮中，然后冷却过夜。过滤收集固体，溶于水，加入丙酮使再成沉淀。用水和乙醇按前法再沉淀 1 次。然后将沉淀溶于 30℃的 400ml 水中，用 6mol/L 盐酸调至 pH＝2。搅拌 30min 后、离心分离除去沉淀。母液用 2mol/L 氢氧化钠水溶液调至 pH＝4，真空 30℃以下浓缩至 80ml。加入 400ml 乙醇，过滤收集沉淀。将该沉淀溶于 40ml 水，用 2mol/L 盐酸调至 pH＝3.3。用 120ml Amberlite XAD-7 层析，用水洗脱。收集含产物的洗脱液，减压浓缩。用 2mol/L 盐酸将浓缩液调至 pH＝3.2，在冷却和搅拌下，加入 300ml 丙酮。过滤收集沉淀，真空干燥。再溶于水中，冻干得 2.7g 头孢咪唑钠，收率 28%。




**用途** 用于肺炎球菌、消化链球菌属、大肠杆菌、绿脓杆菌、流感杆菌等敏感菌引起的急性支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、胆囊炎、胆管炎、腹膜炎、败血症等。

**生产厂家** 日本味之素公司、日本持田公司开发，1986 年上市。

**参考资料** [1] Yasuda N, Iwagami H, Nakanishi E, Nakamiya T, Sasaki Y and Murata T. Synthesis and antibacerial activity of 6-and 7-[2-(5-carboxyimidazole-4-carboxamido)phenylac-




**用途** 用于敏感菌引起的急性支气管炎、肺炎、淋菌性尿道炎、胆囊炎、猩红热、咽喉炎、扁桃腺炎的继发感染、肾盂肾炎等。其新戊酯可口服。

**生产厂家** 日本富山化学株式会社开发，1987年5月上市。

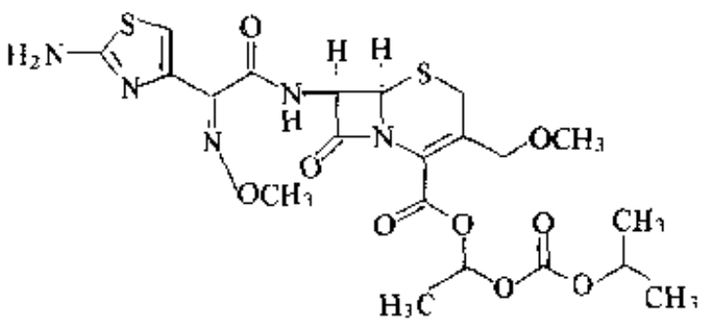
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1996; [2] Sadaki H, Narita H, Imaizumi H, et al. Cephalosporins. US 4489072, 1984-12-18

## 01136 头孢泊肟酯 Cefpodoxime Proxetil [87239-81-4]

**其它名称** 学名：(*R*,*S*)-1-(异丙氧基羰基氧)乙基(+)-(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(*Z*)-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-甲氧基甲基]-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 1-[[(1-methylethoxy)carbonyl]oxy]ethyl ester

别名：头孢波肟酯；CS-807；U-76252；Banan；Cefodox；Orelox；Otreon；Vantin

**结构式**

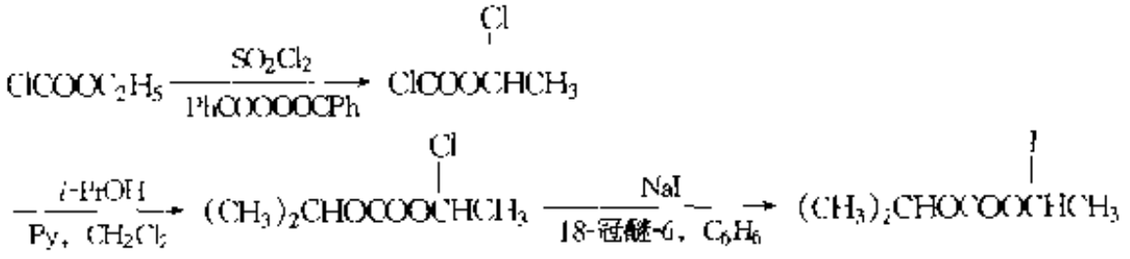



**分子式** $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ **相对分子质量** 557.61

**性状** 白色至淡褐白色粉末，无臭或稍有异气味，味苦。极易溶于甲醇或乙腈，易溶于乙醇，微溶于乙醚，极微溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：>10000，>10000，>2000，>2000 皮下注射；3502，2535，>4000，>4000 腹腔注射；>8000，>8000，>4000，>4000 口服。

**制法** 侧链的制备 280ml 氯甲酸乙酯和 260ml 硫酰氯混合、在室温下加入 1.0g 过氧化苯甲酰。回流 7.5h 后，蒸馏得到 217g 1-氯乙基氯甲酸酯（沸点 119～140℃）。将 317g 该酯溶于 2000ml 二氯甲烷，在冷却和搅拌下加入 397g 异丙醇。

在20min内滴加230ml吡啶，加毕再搅拌30min。反应液依次用500ml水、500ml盐水和5%硫酸氢钾水溶液洗，无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂后再减压蒸馏，得228g 1-氯乙基异丙基碳酸酯，沸点92～94℃/7.33MPa。102g该碳酸酯溶于1000ml苯，加入200g碘化钠和5g 18-冠醚-6，回流过夜。反应液用水和5%硫代硫酸钠洗，有机层用无水硫酸镁干燥。减压浓缩得144g所需的侧链，即1-碘乙基异丙基碳酸酯。

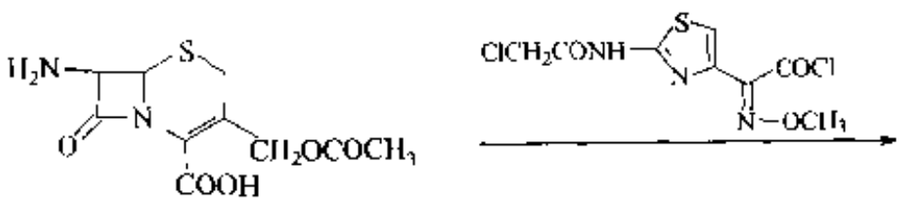


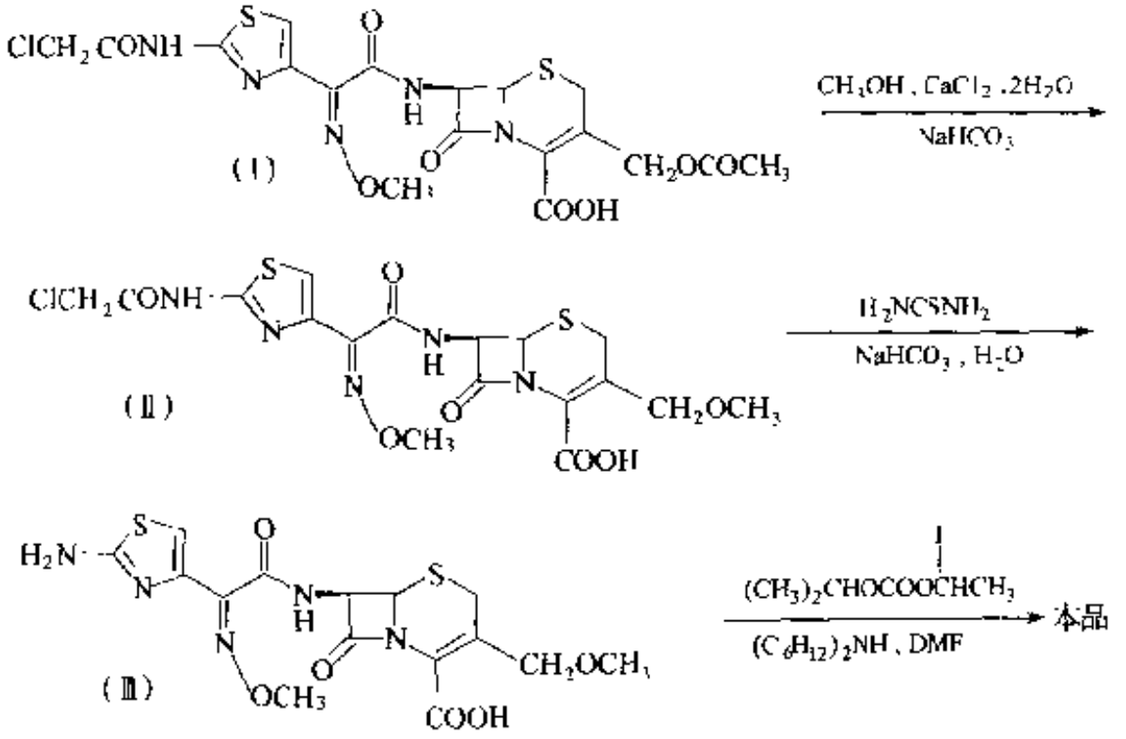
7-ACA经酰化得化合物（Ⅰ）。

26g化合物（Ⅰ）和4.1g碳酸氢钠溶于80ml水，在室温下依次加入170ml甲醇和375g二氯化钙二水合物，再在70℃搅拌75min。将反应液倾入500ml冰水，用10ml浓盐酸酸化，再用乙酸乙酯提取（2×500ml）。提取液合并，用盐水洗后，再用10%磷酸单氢钾水溶液提取（依次350，150和100ml）。该水溶性提取液合并，用盐酸酸化后再用乙酸乙酯提取（2×500ml）。乙酸乙酯提取液用盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩至1/5体积时出现沉淀。在室温下放置3h，过滤收集沉淀，得15.97g化合物（Ⅱ），收率64.8%。

8g化合物（Ⅱ）和4g碳酸氢钠溶于20ml水，在室温下加入1.82g硫脲。在室温搅拌14h后，过滤除去产生的沉淀，在冰浴冷却和搅拌下，加入20ml浓盐酸。再过滤除去产生的沉淀。滤液用氢氧化钠水溶液调至pH=2～3。过滤收集产生的沉淀，得5.12g化合物（Ⅲ），收率75.5%。

427mg化合物（Ⅲ）溶于20ml N,N-二甲基乙酰胺（DMA），在冷却下，依次加入200mg二环己胺和310mg 1-碘乙基异丙基碳酸酯。搅拌30min后，加入100ml乙酸乙酯。过滤除去产生的沉淀，滤液依次用稀盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥，减压浓缩得黄色固体。该固体用硅胶柱层析，乙酸乙酯-环己烷（3:1）洗脱，得501mg头孢泊肟酯，收率89.9%。






**用途** 第三代头孢菌素。用于敏感菌所致的肺炎、急性支气管炎、支气管扩张症、淋病性尿道炎、乳腺炎、咽喉炎、扁桃腺炎、中耳炎、汗腺炎等。

**生产厂家** 日本三共公司开发，1989年上市。

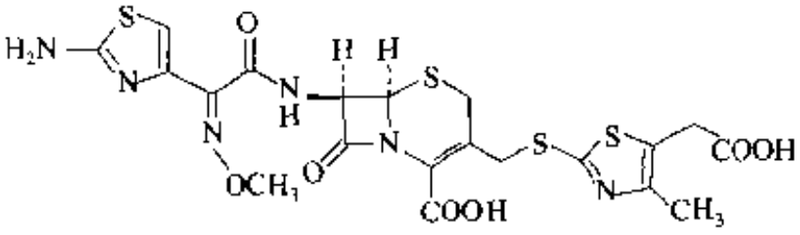
**参考资料** [1] Fujimoto K, et al. J Antibiot, 1987, 40(3): 370; [2] Merck Index 12th: 1991; [3] Nakao H, Fujimoto K, Ishibara S, et al. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(*syn*)-methoxyminoacetamido]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carb oxylates. US 4486425, 1984-12-04

## 01137 头孢地秦 Cefodizime [69739-16-8]

**其它名称** 学名：(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰胺基]-3-[[(5-羧甲基-4-甲基-2-噻唑基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[5-(carboxy methyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：头孢地嗪；HR-221；THR-221；Kenicef；Timecef

**结构式**



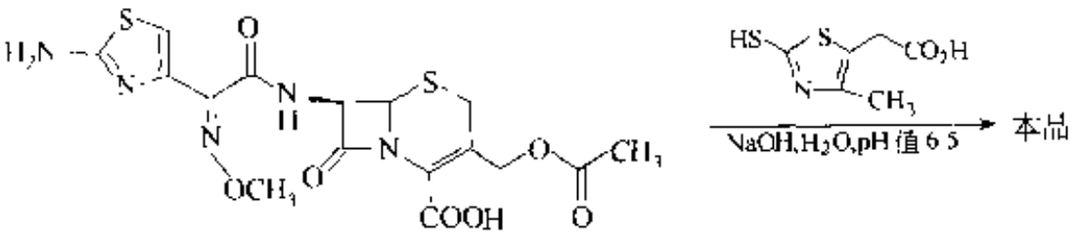

**分子式** $C_{20}H_{20}N_6O_7S_4$ **相对分子质量** 584.68

**性状** $[\alpha]_D^{23}$ −55.9°。$pK_1$ 2.85，$pK_2$ 3.37，$pK_3$ 4.18。UV最大吸收（水）：228，

260，288nm（ε17800，17800，15800）

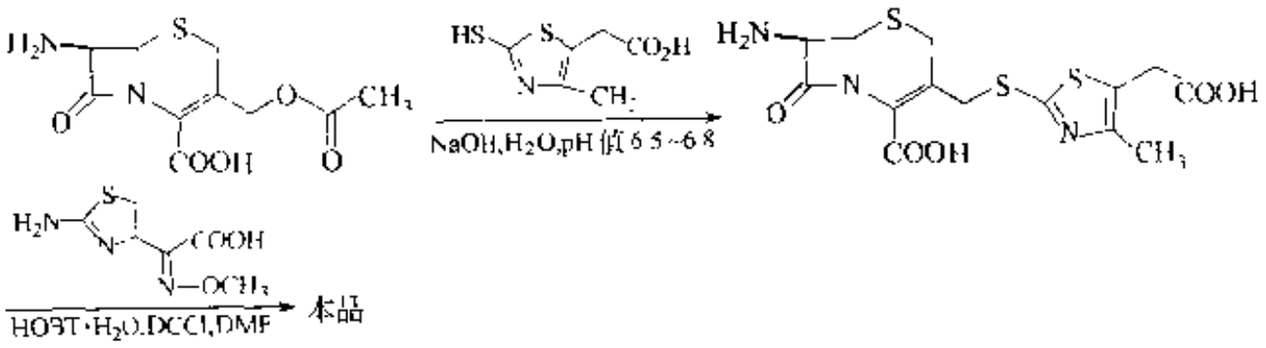
头孢地秦钠（Cefodizime Sodium）：$C_{20}H_{18}N_6O_7S_4Na_2$。[86329-79-5]。白色至淡黄白色结晶性粉末，无臭或微有特异气味，味苦。极易溶于水（约 270g/L），几不溶于乙醇或乙醚。急性毒性 $LD_{50}$小鼠和兔子（mg/kg）：4000～8000 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$大鼠（mg/kg）：4000～8000 静脉注射，15000～17500 皮下注射，8000～11000 腹腔注射。

**制法** 方法 1：以头孢噻肟为原料。6.1g (2-巯基-4-甲基噻唑-5-基)乙酸溶于水，用 2mol/L 氢氧化钠调至 pH 值为 6.5。加热至 70℃，在搅拌下加入 12g 头孢噻肟在 75ml 水的溶液。在 70℃下继续搅拌 3h，并通过加入 2mol/L 氢氧化钠使 pH 值保持在 6.5。冷却室温，酸化至 pH=2.8。过滤的沉淀用水洗，在真空和五氧化二磷存在下干燥，得 10g 头孢地秦。




方法 2：以 7-ACA 为原料。10g 7-ACA 甲苯磺酸盐和 4.7g (2-巯基-4-甲基噻唑-5-基)乙酸悬浮于 200ml 水，用 1mol/L 氢氧化钠调 pH 值至 6.5～6.8。在 60℃下搅拌 3h，并保持 pH 值为 6.5～6.8。冷至室温，反应液用乙酸乙酯摇晃 3 次，每次的乙酸乙酯均废弃。水层用 2mol/L 盐酸酸化至 pH=4.0。过滤除去沉淀，该沉淀用水洗。洗液和滤液合并，和 200ml 丙酮一起搅拌。过滤收集沉淀，用丙酮洗，真空干燥，得 6.7g 化合物（Ⅰ）。

7.54g 2-(Z)-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸溶于 100ml 二甲基甲酰胺，加入 5.7g 1-羟基苯并三唑一水合物(HOBT·$H_2O$)和 8.5g 二环己基碳化二亚胺(DCCI)，在室温下搅拌 4h 后，过滤除去生成的二环己基脲。加入 15g 磨细的化合物（Ⅰ），继续搅拌 18h。反应液经过滤后，再加入 380ml 水。过滤除去沉淀，往滤液中再加入 450ml 水。过滤收集结晶，用水洗，得 6g 头孢地秦。



**用途** 用于肺炎球菌、链球菌等敏感菌引起的肺炎、急慢性支气管炎、淋菌性尿道炎、乳腺炎、败血症、胆管炎、胆囊炎、子宫内感染、扁桃炎、咽喉炎腹膜炎等。

**生产厂家** 德国 Hoechst 公司、日本大鹏公司开发，1990 年上市。

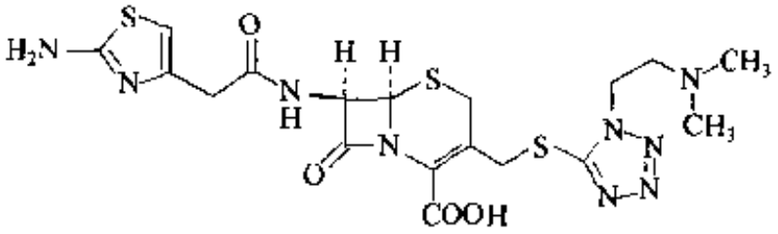
**参考资料** [1] Blumbach J, Duerckheimer W, Ehlers E, Fleischmann K, Klesel N, Limbert M, Mencke B, Reden J, Scheunemann K H, Schrinner E, Seibert G, Wieduwilt M and Worm M. Cefodizime, anaminothiazolylcephalosporin V. synthesis and structure-activity relationships in the cefodizimeseries. J Antibiot, 1987, 40(1):29～42; [2] Merck Index 12th: 1979; [3] Duerckheimer W, Bormann D, Ehlers E, et al. Cephem derivative. US 4278793, 1981-07-14

## 01138 头孢替安 Cefotiam [61622-34-2]

**其它名称** 学名：(6*R*-反式)-7-[[(2-氨基-4-噻唑基)乙酰基]氨基]-3-[[[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1*H*-四唑-5-基]硫代]甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛酸-2-烯-2-羧酸；(6*R*-*trans*)-7-[[(2-Amino-4-thiazlyl)acetyl]amino]-3-[[[1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1*H*-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：Ab bott 48999；CGP-14221/E；Halospor；Pansporin；Pansporine；Pansporin T；Spizef；Sporidyn；SCE-963；SCE-2174；Taketiam；Texodil

**结构式**



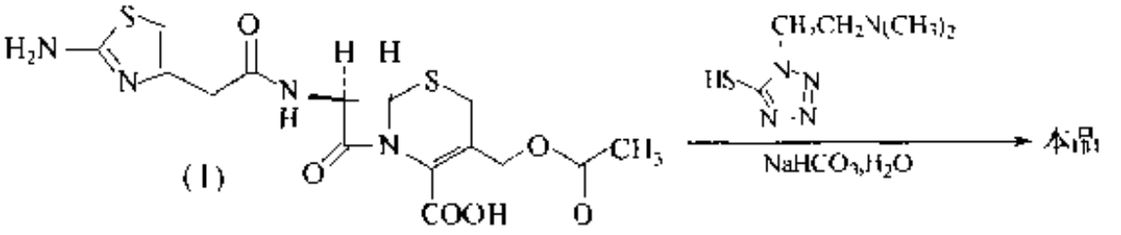
**分子式** $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$ **相对分子质量** 525.64

**性状** 二盐酸头孢替安（Cefotiam Dihydrochloride）：$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3 \cdot 2HCl$。[66309-69-1]。白色至淡黄色结晶。溶于甲醇，微溶于乙醇。

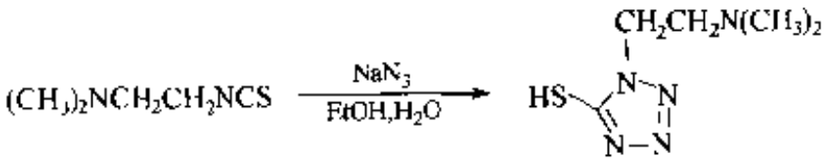
盐酸头孢替安酯（Cefotiam Hexetil Hydrochlorie）：$C_{17}H_{37}N_9O_7S_3 \cdot 2HCl$。[95789-30-3]。即其 1-（环己基氧基羰基氧基）乙酯 [1-(cyclogexyloxycarbonyloxy) ethyl ester]。白色或淡黄色结晶或结晶性粉末，略有异臭。易溶于水（>1mg/ml，pH=4.5）或甲醇，微溶于乙醇，几不溶于氯仿、乙酸乙酯、丙酮或己烷。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：1290，1150，1470，1620 腹腔注射；全部>2000 皮下注射；全部>5000 口服。

**制法** 方法 1：0.824g 化合物（Ⅰ）、0.346g 1-(2-二甲氨基乙基)-1*H*-四唑-5-硫醇和 0.168g 碳酸氢钠溶于 8ml 水，在 65～66℃ 下加热 1.5h。用 1mol/L 盐酸酸

化至 pH=3 后，过滤。滤液用 1mol/L 氢氧化钠调至 pH=5.8，用 XAD-2 柱层析，洗脱液为从水缓慢变为 40%甲醇。收集含产物的洗脱液，冻干得 0.151g 头孢替安，收率 14%。



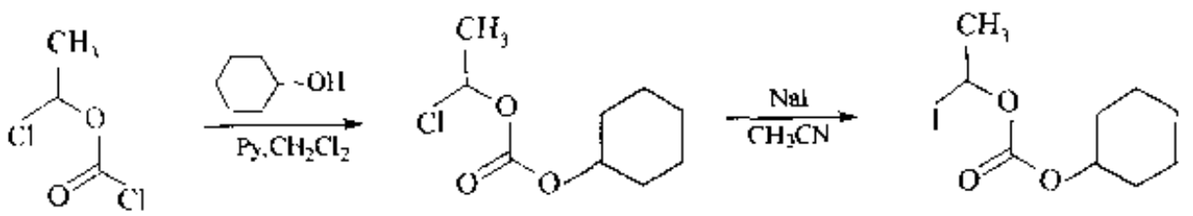

其中 1-（2-二甲氨基乙基）-1*H*-四唑-5-硫醇可由 *N*-(2-二甲氨基乙基)异硫氰酸酯和叠氮钠在含水乙醇中加热而得。

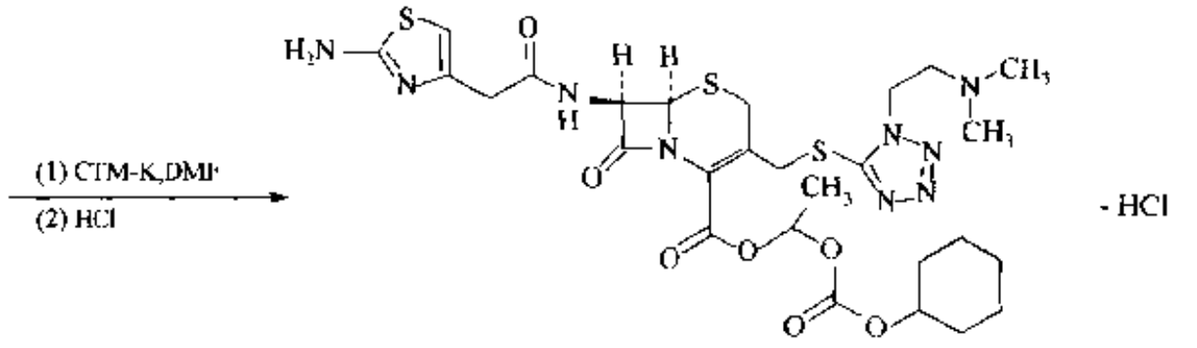



方法 2：盐酸头孢替安酯的制备。1.83g 环己醇和 1.45g 吡啶溶于 30ml 二氯甲烷，在干冰冷却和搅拌下，滴加 2ml 氯甲酸 1-氯乙基酯。加毕，在室温下搅拌 16h。用饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，剩余液减压蒸馏，得到无色油状的碳酸 1-氯乙基酯环己基酯，收率 88%，沸点 100～103℃ (667Pa)。

1.56g 碳酸 1-氯乙基酯环己基酯和 5g 碘化钠在 50ml 乙腈中，在 60℃下搅拌 70min。减压浓缩，剩余物用乙醚提取。提取液减压浓缩得油状的碳酸 1-碘乙基酯环己基酯。

3.6g 头孢替安的钾盐（CTM-K）溶于 30ml 二甲基甲酰胺，在冰浴冷却和搅拌下，加入得到的碳酸 1-碘乙基酯环己基酯的二甲基甲酰胺溶液。搅拌 5min 后，将反应液倾入用冰浴冷却的 150ml 20%盐水和 150ml 乙酸乙酯的混合液。分出有机层，用饱和盐水洗，然后用 40ml 1mol/L 盐酸提取。水性提取液用 MCI GEL CHP 20P（75～150μm，Mitsubishi Kasei）柱层析，用 0.01mol/L 盐酸和乙腈-0.01mol/L 盐酸（1:4）连续洗脱。收集含产品的洗脱液，合并后减压浓缩，剩余物冻干得盐酸头孢替安酯，收率 20%。






**规格** 用于注射的头孢替安含盐酸头孢替安和碳酸钙的混合物；按干燥品和无碳酸钙计算，每 1mg 含不少于 790μg 和不大于 925μg 的头孢替安（$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$）；pH 值应在 5.7～7.2（每 ml 含 100mg 的头孢替安）；100mg 本品在不低于 667Pa 的真空下，于 60℃下加热 3h，其干燥失重应不大于 6.0%。

**用途** 用于咽喉炎、急慢性支气管炎、肺炎、乳腺炎、疖肿、丹毒、角膜溃疡、扁桃炎、膀胱炎、淋菌性尿道炎等。

**生产厂家** 日本武田药品工业公司开发，1990 年上市。

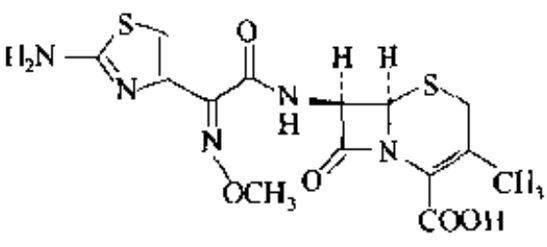
**参考资料** [1] Merck Index 12th：1985；[2]Numata M，Minamida I，Yamaoka M，Shiraishi M，Miyawaki T，Akimoto H，Naito K and Kida M. A new cephalosporin. SCE-963：7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1*H*-tetrazol-5-yl]thio] methyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid. J Antibiot，1978，31 (12)：1262～1271；[3] Nishimura T，Yoshimura Y，Miyake A，Yamaoka M，Takanohashi K，Hamaguchi N，Hirai S，Yashuki T and Numata M. Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. J Antibiot，1987，40 (1)：81～90；[4] Nishimura T，Yoshimura Y and Numata M. Cephalosporin ester derivatives. US 5120841，1992-06-09；[5] 美国药典．23 版：301

## 01139 头孢他美 Cefetamet [65052-63-3]

**其它名称** 学名：[6*R*-[(6α，7β(*Z*)]]-7-[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基]-3-甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸；[6*R*-[(6α，7β(*Z*))]-7-[[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：头孢美特酯；Deacetoxycefotaxime；LY-097964；Ro-15-8074；Ro-15-8075；Cefyl；Globocef

**结构式**

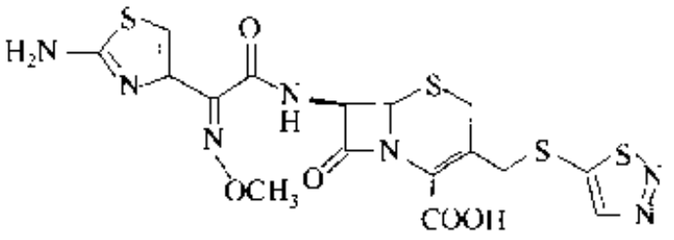


**分子式** $C_{14}H_{15}N_5O_5S_2$

**相对分子质量** 397.44

**性状** 头孢他美酯（Cefetamet Pivoxil）：$C_{20}H_{25}N_5O_7S_2$。[65243-33-6]。即其特戊

**结构式**



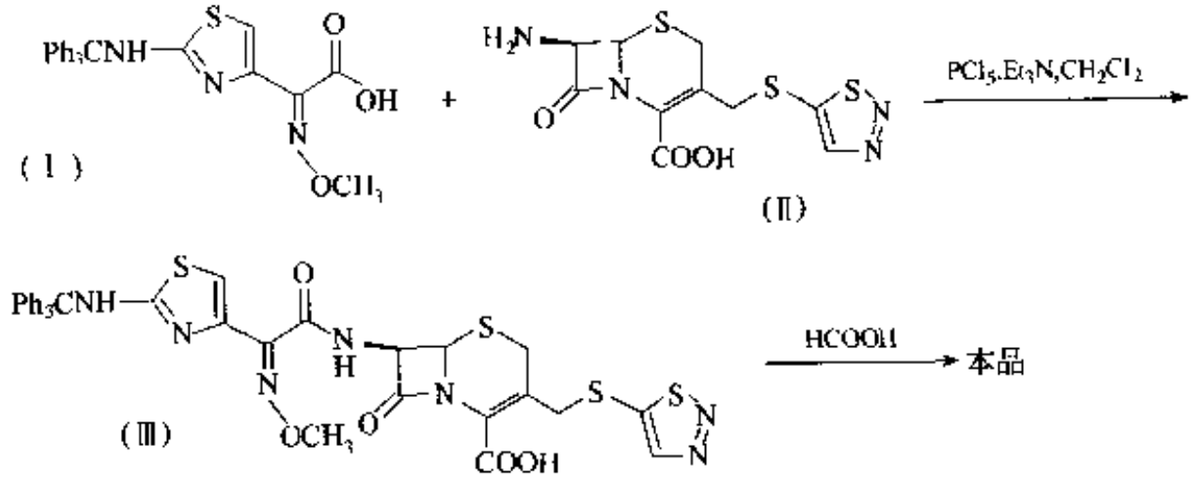
**分子式** $C_{16}H_{15}N_7O_5S_4$ **相对分子质量** 513.60

**性状** 白色无定形固体。急性毒性 $LD_{50}$ 雌、雄小鼠，雌、雄大鼠（mg/kg）：4117，>4800．4281，4222 静脉注射；6424．6783，>8000，>8000 腹腔注射；全部>10000 口服。

头孢唑南钠（Cefuzonam Sodium）：$C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na\cdot 2H_2O$。黄色结晶或结晶性粉末，无臭或略有异臭。易溶于甲醇或水，微溶于乙醇。

**制法** 4.44g 化合物（Ⅰ）（其制备参见 Bucourt R，et al. Tetrahedron，1978，34：2233～2243）和 1.41ml 三乙胺溶于 70ml 二氯甲烷，在冰浴冷却下加入 2.08g 五氯化磷，搅拌 15min。反应液蒸发至干，剩余物溶于 50ml 二氯甲烷和 50ml 丙酮的混合液中，再次浓缩。剩余物加到 50ml 丙酮中，过滤。滤液冷却后，加到用冰浴冷却的 2.53g 化合物（Ⅱ）（其制备参见 Lewis G S，et al. J Med Chem，1979，22：1214）在 50ml 丙酮和含有 0.84g 碳酸氢钠及 2.82ml 三乙胺的 75ml 水的混合液中。在冰浴冷却下搅拌 0.5h，再在室温下搅拌 1h。用 4mol/L 盐酸酸化至 pH=2，加入 100ml 水，用乙酸乙酯提取（3×150ml）。提取液合并，水洗 2 次，无水硫酸镁干燥。浓缩得 5.7g 化合物（Ⅲ）。

将 4.4g 化合物（Ⅲ）加到 30ml 80% 甲酸水溶液中，在室温下搅拌 2h。过滤，滤液用活性炭脱色，再过滤。滤液减压于 40℃ 浓缩至干，剩余物用乙醚浸渍，得 2.4g 白色无定形固体的头孢唑南。



**用途** 用于流感杆菌、变形杆菌属、大肠杆菌等敏感菌引起的败血症、急性支气管炎、扁桃体炎、外伤及手术创口的继发性感染、咽喉炎、关节炎等。

**生产厂家** 日本武田药品工业公司、美国 Lederle 公司开发，1987 年上市。

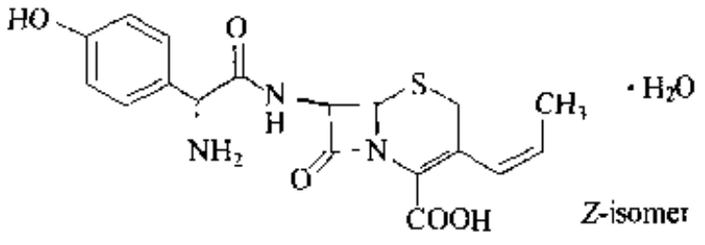
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 2003; [2] Curran W V, Ross A A. 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(*Z*)-2-methoxyimnoacetamdo]-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3 em-4-carboxylic acid a new potent cephalosporin derivative. J Antibiot, 1983, 36 (2): 179～180; [3] Curran W V and Ross A S. 7-Beta-[alpha-*syn*-methoxyimino-alpha-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid and $C_1$～$C_6$ alkyl derivatives thereof. US 4399132, 1983-08-16

## 01141 头孢丙烯 Cefprozil [92665-29-7]

**其它名称** 学名：[6*R*-[(6α,7β(*R**))]-7-[[氨基(4-羟基苯基)乙酰基]氨基]-8-氧-3-(1-丙烯基)-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸单水合物；[6*R*-[(6α,7β(*R**))]-7-[[Amino(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

别名：头孢罗齐；BMY-28100-03-800；Cefzil；Procef；BMY-28100；BMY-28167；BRS-1067

**结构式**

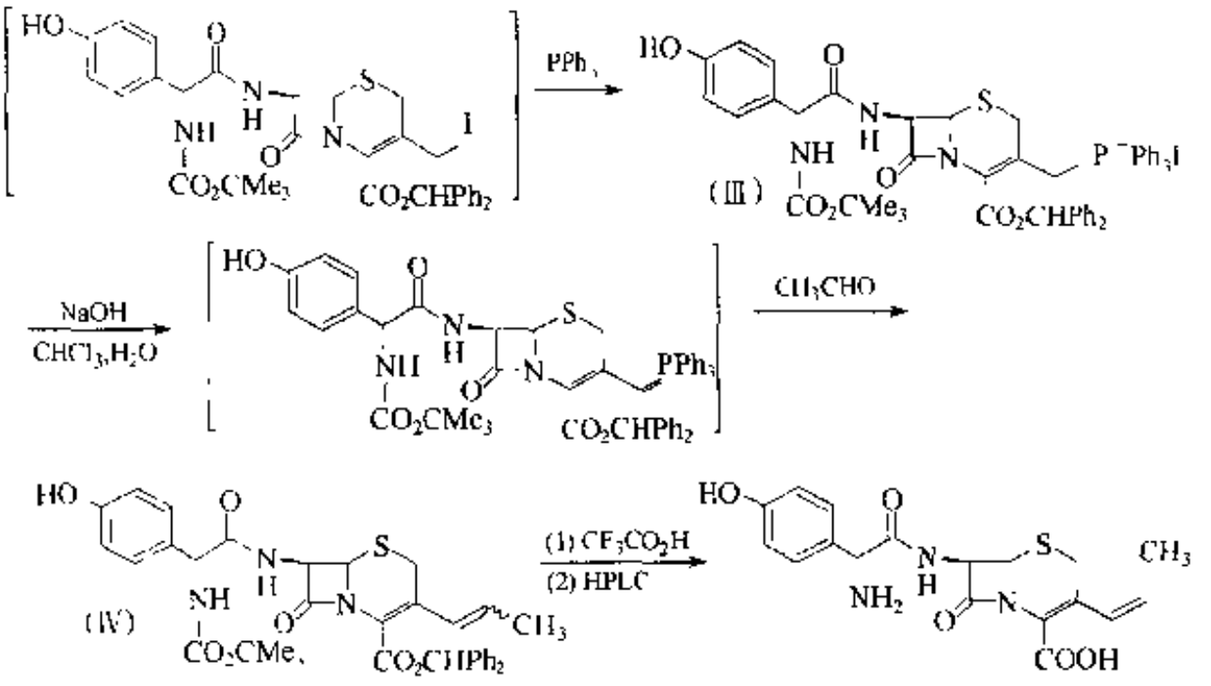



**分子式** $C_{18}H_{19}N_3O_5S\cdot H_2O$ **相对分子质量** 407.45

**性状** *Z*-构型：[121412-77-9]。从丙酮结晶，为半水合物，熔点 218～220℃(分解)。UV 最大吸收（pH=7 磷酸缓冲液）：228，279nm（ε12300，9800）。

*E*-构型：[92676-86-3]。从甲醇得无色棱状结晶，熔点 230℃（分解）。UV 最大吸收（pH－7 磷酸缓冲液）：228，292nm（ε13000，16900）。

**制法** 7-氨基-3-氯甲基-3-头孢-4-羧酸二苯甲酯(Ⅰ)(107.8g，0.26mol)(其制备参见 Yamanaka H, et al. J Antibiotics, 1985, 38: 1738～1751)和 D-α-(*N*-叔丁氧羰基氨基)-α-(4-羟基苯基)乙酸(83.3g，0.312mol)溶于 1200ml 干燥四氢呋喃，在 5～10℃的搅拌下，加入 *N*,*N*′-二环己基碳化二亚胺(DCC)(56g，0.273mol)。在室温下搅拌 1.5h 后，浓缩至 300ml。浓缩液用 1L 乙酸乙酯稀释后，过滤除去形成的二环己基脲沉淀。滤液依次用碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥。浓缩至干得泡沫状固体的化合物（Ⅱ）。无需提纯，直接用于下步反应。该化合物（Ⅱ）溶于 1L 丙酮，加入碘化钠（195g，1.3mol），在室温下搅拌 30min 后，浓缩至干。剩余物溶于 2L 乙酸乙酯，依次用硫代硫酸钠水溶液、水和氯化钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥。浓缩至 1L 后，冷至 5℃，在搅拌



**规格** 按无水物计算，每 1mg 含不少于 900μg 和不大于 1050μg 的头孢丙烯（$C_{18}H_{19}N_3O_5S$）；pH 值应在 3.5～6.5（每 ml 含 5mg 的头孢丙烯）；含水分应不少于 3.5%和不大于 6.5%；*E* 异构体的比例应为：$E/(E+Z)=0.06\sim0.11$。

**用途** 对化脓性肺炎和无乳链球菌、对甲氧西林敏感的金葡菌作用强，对流感嗜血菌等也有抑制作用。用于敏感菌所引起的轻度到中度皮肤感染和呼吸道感染。

**生产厂家** 美国 Bristol-Myers 公司、东京研究所开发，1992 年上市。

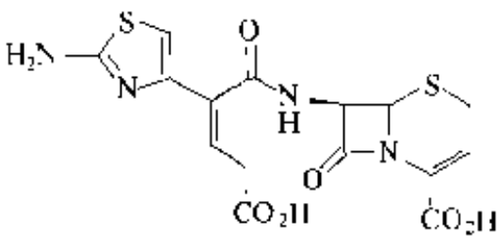
**参考资料** [1] Naito T, Hoshi H, Aburaki S, Abe Y, Okumura J, Tomatsu K and Kawaguchi H. Synthesis and structure-activity relationships of a new oral cephalosporin, BMY-28100 and related compounds. J Antibiot, 1987, 40 (7): 991～1005; [2] Merck Index 12th: 1992; [3] 美国药典. 23 版: 307

## 01142 头孢布烯 Ceftibuten [97519-39-6]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[2-(2-氨基-4-噻唑基)-4-羧基-1-氧-2-丁烯基]氨基]-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-7-[[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-4-carboxy-1-oxo-2-butenyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

别名：7432-S; Sch-39720; Cedax; Isocef

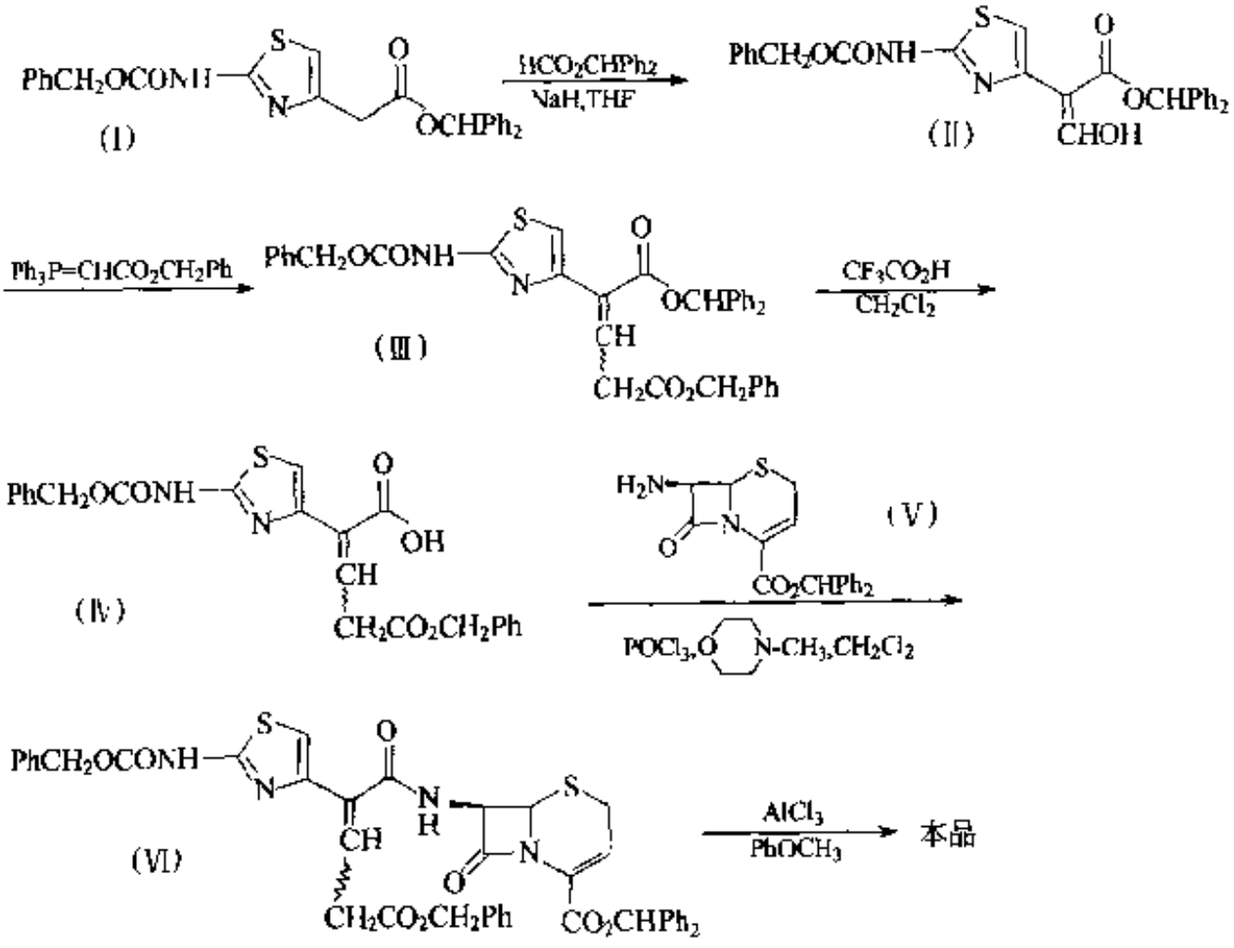
**结构式**



**分子式** $C_{15}H_{14}N_4O_6S_2$

**相对分子质量** 410.43

**制法** 化合物（Ⅰ）和甲酸二苯甲基酯溶于四氢呋喃，在氢化钠存在下，于0～20℃下反应2h，可得高收率的化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）再和有机磷试剂进行Wittig反应，生成化合物（Ⅲ），其$E/Z=3/2$。接着用三氟乙酸在二氯甲烷中，于0～5℃下反应1.5h，水解得到化合物（Ⅳ）。然后和头孢菌素（Ⅴ），按常法，即在三氯氧磷和*N*-甲基吗啉存在下，在二氯甲烷中，于－20℃下反应20min，得到化合物（Ⅵ），其$E/Z=85/15$。最后在三氯化铝存在下，在苯甲醚中加热，可得头孢布烯及其*E*式异构体，其$E/Z=85/15$。但该顺反异构体混合物在pH值为3～4的水溶液中，因*E*式会异构化为*Z*式，缓慢结晶出*Z*式的同时，*E*式不断地异构化，因而可得到高收率的头孢布烯。




**用途** 用于敏感菌所引起的泌尿系统感染、呼吸系统感染和妇科疾病感染等。

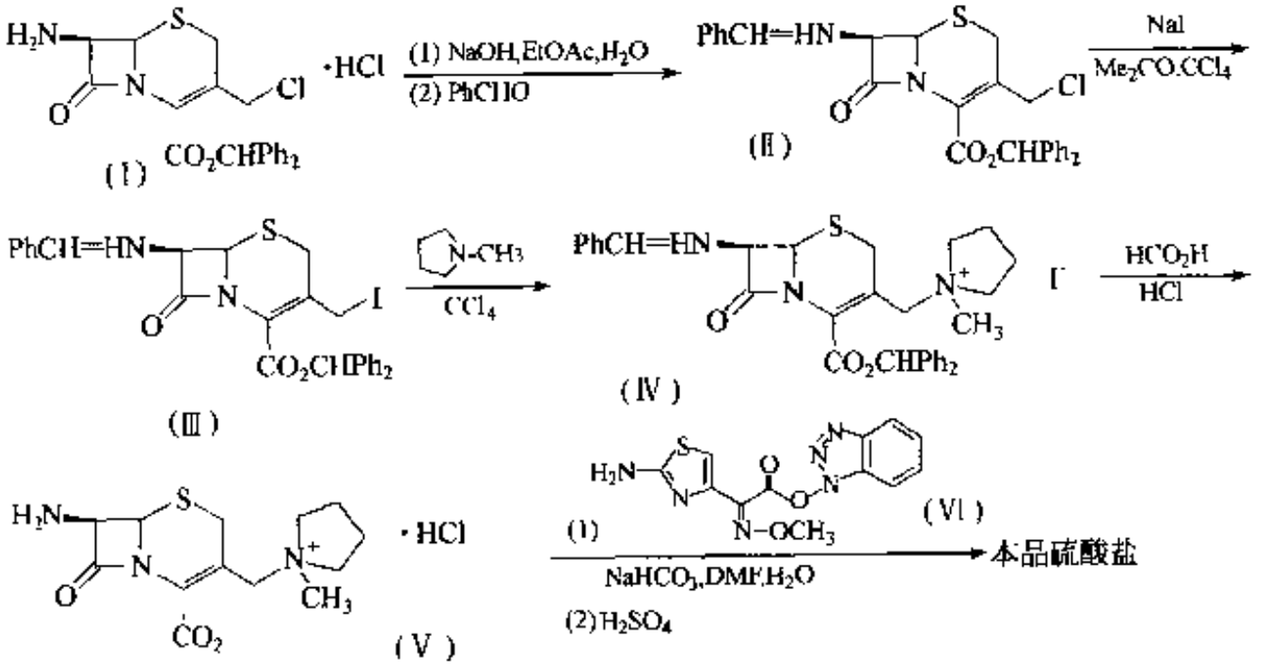
**生产厂家** 日本盐野义公司开发，1993年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1998; [2] Derek W, Junning L, Charles R M, et al. Process for the preparation of intermediates useful in the synthesis of cephalosporins. US 5660711, 1997-08-26; [3] Hamashima Y. Carboxyalkenamidocephalosporins. US 4634697, 1987-01-06

于下步反应，而无需把化合物（Ⅲ）分离出来。将该滤液冷至0℃，在搅拌下，于30min中，滴加*N*-甲基吡咯烷（11.8g，0.11mol）溶于50ml四氯化碳的溶液。在0~5℃下继续搅拌1h后，过滤收集析出的沉淀，用300ml四氯化碳洗，五氧化二磷存在下真空干燥。得70g化合物（Ⅳ），熔点120℃（分解）。

化合物（Ⅳ）（68g，纯度60%）、68ml 98%甲酸和42ml浓盐酸，一起在室温下搅拌1h。在剧烈搅拌下，将反应液倾入2.5L丙酮。过滤收集形成的沉淀，干燥得30g吸湿性固体。将该固体溶于300ml水，加入1.5L丙酮，结晶得13.7g无色棱状结晶的化合物（Ⅴ），熔点165℃（分解），收率以化合物（Ⅱ）计为37%。

化合物(Ⅴ)(13.7g，37mmol)溶于140ml水和280ml二甲基甲酰胺，在冰浴冷却和搅拌下，于5min内分批加入碳酸氢钠（6.2g，74mmol），得到澄清溶液。再加入活性酯化合物（Ⅵ）（17.7g，55.5mmol），在室温下搅拌1h后，用5ml 2mol/L硫酸酸化至pH=3。过滤出不溶物，用10ml水洗。滤液和洗液合并，在剧烈搅拌下倾入3L丙酮，产生沉淀。过滤收集沉淀，干燥得20.6g硫酸头孢匹美粗品，纯度85%（HPLC）。将该粗品溶于120ml水，加入40ml 2mol/L硫酸，放入几片硫酸头孢匹美晶体，在冰箱中放置2h。过滤收集形成的结晶性粉末，依次用40ml 0.5mol/L硫酸和200ml丙酮洗，干燥。得15.0g硫酸头孢吡肟，收率70%，熔点210℃（分解）。




方法2：先接上7位的侧链后，再在3位进行反应。

化合物(Ⅰ)(2.29g，5.07mmol)溶于57ml乙腈，和*N*,*O*-双（三甲基硅基）乙酰胺（4.09g，16.6mmol）在室温下反应50min，得到澄清的溶液。加入一酰

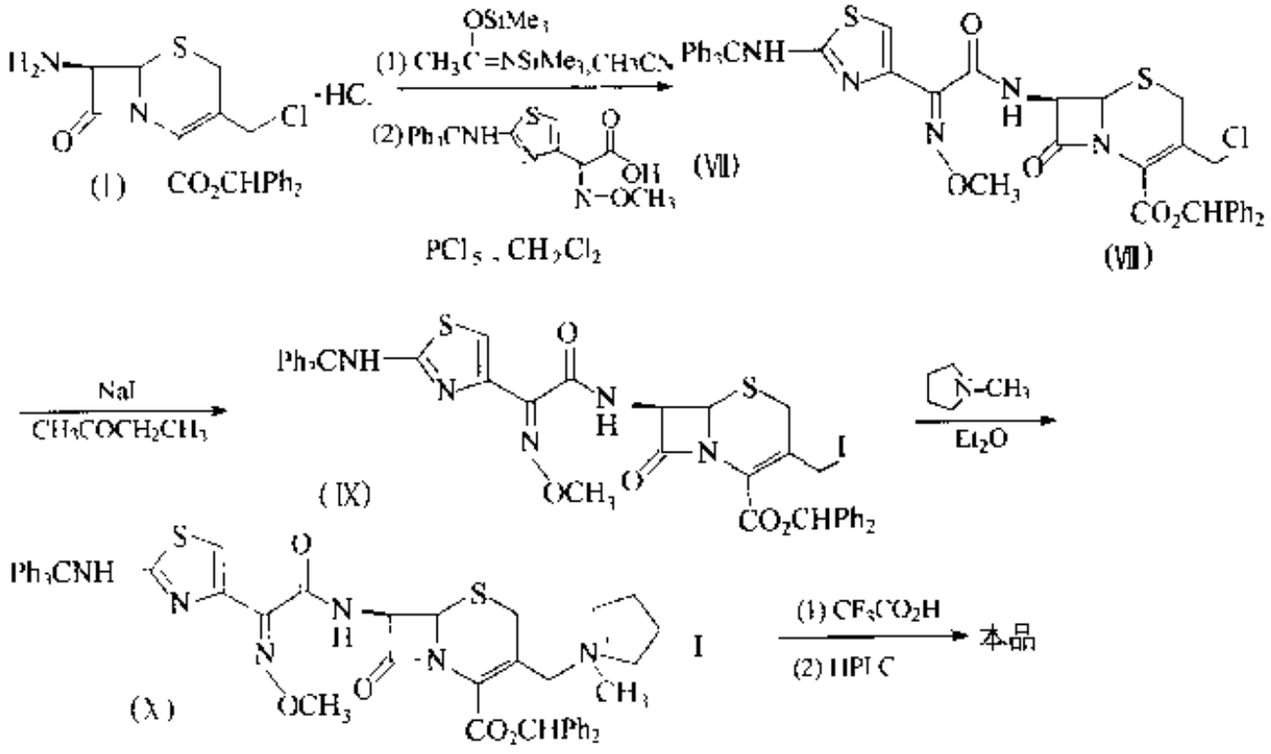
氯溶液。该酰氯溶液从（Z）-2-甲氧亚氨基-2-（2-三苯甲基氨基噻唑-4-基）乙酸（Ⅷ，2.04g，4.60mmol）和五氯化磷（1.15g，5.52mmol）在 20ml 二氯甲烷中制得。酰氯溶液加毕后，在室温下搅拌 30min。倾入 200ml 冷水，用乙酸乙酯提取（3×100ml）。提取液合并，用氯化钠水溶液洗，干燥，蒸发。剩余物（4g）用硅胶柱层析，依次用 10:1 和 3:1 的甲苯和乙酸乙酯洗脱。得 2.61g 无定形粉末状的化合物（Ⅶ），收率 74%，熔点 130℃。

化合物（Ⅶ）（1.50g，1.79mmol）和碘化钠（1.34g，8.93mmol）在 30ml 甲基乙基酮中，在室温下搅拌 1h。蒸去溶剂，剩余物溶于 100ml 乙酸乙酯，依次用水、硫代硫酸钠水溶液和氯化钠水溶液洗，干燥，蒸发。得 1.47g 无定形粉末状的化合物（Ⅸ），收率 89%，熔点 120℃（分解）。

从化合物（Ⅸ）出发，可有多种方法得到头孢匹美。但这些方法均需繁复的 HPLC 分离过程。其中之一介绍如下：

化合物（Ⅸ）（5.0g，5.37mmol）溶于 500ml 乙醚，加入 *N*-甲基吡咯烷（915mg，11.5mmol），在室温下搅拌 1h。过滤收集产生的沉淀，用乙醚洗（2×100ml），真空干燥，得 3.38g 化合物（Ⅹ）。滤液在室温下放置 1h 后，又可得 610mg 化合物（Ⅹ）。总计收率 73%。

3.99g 化合物（Ⅹ）和 20ml 90% 三氟乙酸，在室温下反应 1h。真空蒸发，剩余物用 200ml 乙醚浸渍，得 3.03g 固体。该固体由头孢匹美和其异构体（2.6:1）组成。通过繁复的 HPLC 分离，可得 7.573mg 无色粉末的头孢吡肟，收率 22%［以化合物（Ⅸ）计］。



**用途** 第四代头孢菌素。其抗菌谱有进一步扩大，对多种革兰阳性和阴性菌，包括肠杆菌属、绿脓杆菌和其它非发酵性杆菌、嗜血杆菌属、葡萄球菌等均有较强的抗菌活性。用于敏感菌所引起的各种感染，主要用于维治性感染如金葡菌、肠杆菌属及绿脓杆菌引起的呼吸道感染。

**生产厂家** 美国 Bristol Myers Squibb 公司开发，1993 年上市。

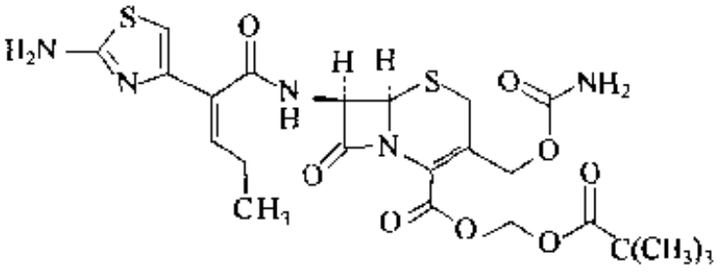
**参考资料** [1] Nato T, Abutaki S, Kamachi H, Narita Y, Okumura J and Kawaguchi H. Synthesis and structure-activity relationships of a new series of cephalosporins, BMY-28142 and related compounds. J Antibiot, 1986, 39(8): 1092~1107; [2] Merck Index 12th: 1973

## 01144 头孢卡品酯 Cefcapene Pivoxil [105889-45-0]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-[[2-(2-氨基-4-噻唑基)-1-氧-2-戊烯基]氨基]-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸(2,2-二甲基-1-氧丙氧基)甲基酯；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-3-[[(Aminocarbonyl)oxy]methyl]-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-1-oxo-2-pentenyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methyl ester

别名：头孢卡品；Flomox；S-1108；Flumax

**结构式**



**分子式** $C_{23}H_{29}N_5O_8S_2$ **相对分子质量** 567.64

**性状** 头孢卡品(Cefcapene, S-1006)：$C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$。[135889-00-8]。

盐酸头孢卡品酯(Cefcapene Pivoxil Hydrochloride)：$C_{23}H_{29}N_5O_8S_2 \cdot HCl$。

**制法** 化合物(Ⅱ)(0.5mmol)和三乙胺(76μl,0.55mmol)溶于 4ml 二氯甲烷，加入甲磺酰氯(40μl, 0.52mmol)，在 -50℃下搅拌 4h。滴加化合物(Ⅰ)(0.6mmol)和 TEA(180μl,1.3mmol)在 4ml 二氯甲烷的溶液，在 -50℃下搅拌 3h。加入稀盐酸酸化后，用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗，再用稀碳酸氢钠溶液洗，干燥，浓缩。剩余物用硅胶柱层析，用乙酸乙酯-二氯甲烷(1:2)洗脱。得化合物(Ⅲ)，收率 86%。

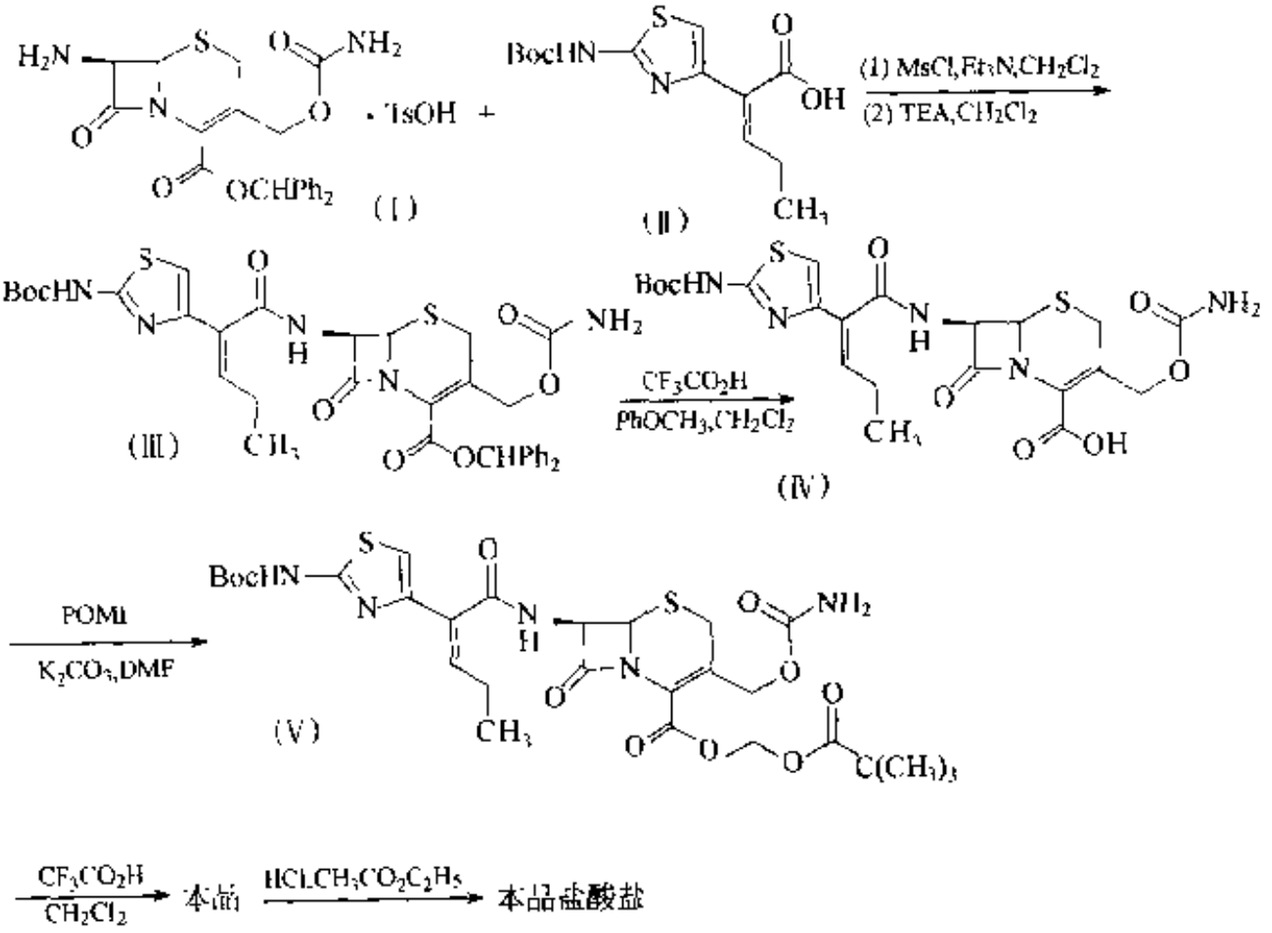
化合物(Ⅲ)(885mg,1.23mmol)溶于 3.3ml 苯甲醚和 8.3ml 二氯甲烷的混合液中，在冰浴冷却下，加入 1.9ml 三氟乙酸，在 0℃下搅拌 2h。反应液浓缩，剩余物用乙醚和石油醚浸渍，得 675mg 淡棕色化合物(Ⅳ)的粗品，直接用于下

步反应。

化合物(Ⅳ)(3.45g,6mmol)和碳酸钾(1.65g,7.2mmol)悬浮于35ml二甲基甲酰胺，在-40℃下加入特戊酰氧甲基碘(POMI)(1.15ml,6.8mmol)，反应1.5h。反应液和10%磷酸混合后，用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗，再水洗，干燥，浓缩。剩余物用硅胶柱层析，用乙酸乙酯-苯（2:1）洗脱。得2.05g无色结晶的化合物（Ⅴ），收率51.1%。

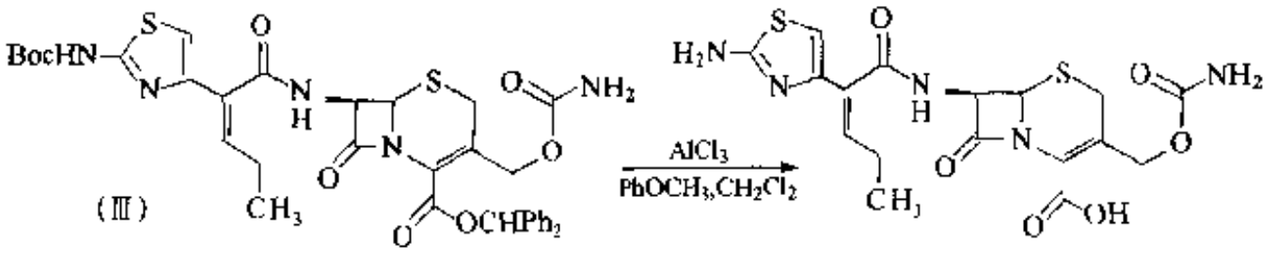
化合物(Ⅴ)(2.7g,4.04mmol)溶于10ml二氯甲烷，在室温下加入30ml三氟乙酸，反应1.5h。反应液浓缩，剩余物在乙酸乙酯和稀碳酸氢钠水溶液之间进行分配。分出有机层，用盐水洗，干燥，浓缩。剩余物用硅胶柱层析，乙酸乙酯-二氯甲烷（2:1）洗脱。得1.83g淡黄色粉末状的头孢卡品，收率73%。

将上面的淡黄色粉末溶于乙酸乙酯，和溶于乙酸乙酯的氯化氢溶液混合，即沉淀出结晶性粉末。过滤，乙酸乙酯和甲醇洗，得1.4g头孢卡品酯盐酸盐，收率53.7%［以化合物（Ⅴ）计］。




其头孢卡品可以从化合物（Ⅲ）出发。将三氯化铝（40.2g，0.3mol）溶于400ml苯甲醚，在-30℃下加入化合物(Ⅲ)(43.4g,0.06mol)在210ml

二氯甲烷在溶液，搅拌 30min。加入 430ml 1mol/L 盐酸，再加入 210ml 二氯甲烷。分出水层，加稀碳酸氢钠水溶液至 pH 值为 3.5，即沉淀出淡棕色固体。过滤收集该固体，并将其溶入 24g 碳酸氢钠、530ml 水、7.4ml 乙酰丙酮和 350ml 二氯甲烷的混合液中，然后用 1mol/L 盐酸调至 pH=7.5。分出水层，加入浓盐酸至 pH=3.5，即沉淀出无色固体。过滤，水洗，干燥，得 28.5g 头孢卡吡，收率 87.2%。




**用途** 头孢菌素类药物。为前体药物，解离成游离酸而发挥作用，可口服。

**生产厂家** 日本盐野义（Shionogi）制药公司开发，1997 年在日本上市。

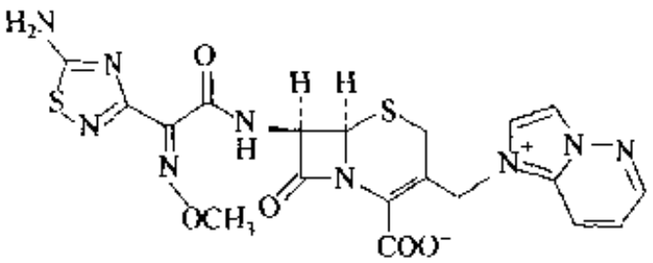
**参考资料** [1] Ishikura K, Satoh H, Narisada M, Hamashima Y and Yoshida T. Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. J Antibiot, 1994, 47(4): 466~476; [2] Merck Index 12th: 1969; [3] Hamashima Y, Ishikura K, Minami K, et al. Alkenecarbacephalosporin esters. US 4731361, 1988-03-15

## 01145 头孢唑兰 Cefozopran [113359-04-9]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-1-[[7-[[(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)(甲氧基亚氨基)乙酰基]氨基]-2-羧基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]咪唑并[1,2-*b*]哒嗪鎓内盐；[6*R*-[6α,7β(*Z*)]]-1-[[7-[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazinium inner salt

别名：SCE-2787；Fastocin

**结构式**




**分子式** $C_{19}H_{17}N_9O_5S_2$ **相对分子质量** 515.53

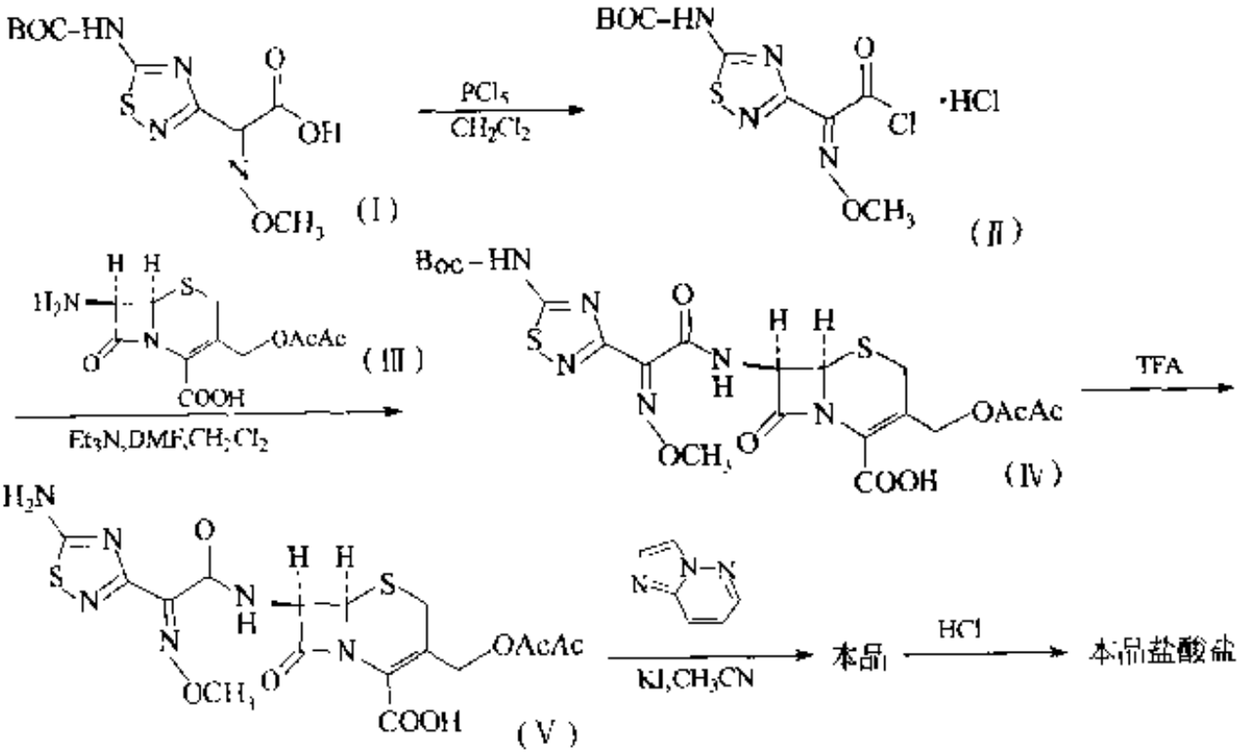
**制法** 2-(5-叔丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2(*Z*)-甲氧基亚氨基乙酸(1, 302mg)溶于 4 ml 二氯甲烷，加入 208mg 五氯化磷，在冰浴冷却下搅拌 15min。浓缩，加入正己烷，再浓缩。残物溶于 4ml 二氯甲烷，在冰浴冷却和搅拌下，将

其加到 300mg 7-AACA（Ⅲ）和 0.6ml 三乙胺在 5ml 二甲基甲酰胺的溶液中，搅拌 30min。加入 10ml 10%磷酸，用甲基乙基酮提取。提取液水洗，干燥，浓缩。残物溶于 50ml 乙酸乙酯，再浓缩，得到 390mg 化合物（Ⅳ），收率 65%。

13g 化合物（Ⅳ）和 50ml 三氟乙酸，在冰浴冷却下搅拌，再在室温下搅拌 30min。浓缩，加入乙酸乙酯，再浓缩。往残液中加入 100ml 乙酸，过滤收集产生的粉末，干燥，得 10g 化合物（Ⅴ），收率 92%。

1.1g 化合物（Ⅴ）、1.0g 咪唑并[1,2-*b*]哒嗪和 1.1g 碘化钾溶于 50%乙腈水溶液，在 60～70℃下搅拌 2h。冷却，经硅胶层析，以丙酮和 80%丙酮水溶液洗脱。收集含产物的组分，浓缩。残物经 MCI 胶 CHP 20P 柱层析提纯，以 2%乙醇水溶液洗脱。收集含产物的组分，浓缩，冻干，得 0.2g 头孢唑兰，收率 17%。

0.4g 头孢唑兰溶于 1.0ml 0.01mol/L 盐酸，经 Amberlite XAD-2 层析，以 0.01mol/L 盐酸-乙腈（1:9 体积比）洗脱。洗脱液浓缩，加入丙酮，过滤收集产生的粉末，以小量丙酮洗，干燥，得 0.25g 盐酸头孢唑兰。




**用途** 头孢菌素类抗生素。

**生产厂家** 武田制药公司开发。

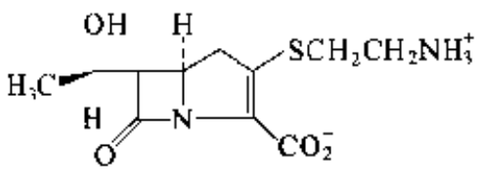
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1987; [2] Miyake A, Kondo M and Fujino M. 3-Condensedimidazolium-cephem compounds. US 4864022, 1989-09-05; [3] Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, et al. Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins Ⅳ. Synthesis and antibacterial activity of 7*β*-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(*Z*)-alkoxyiminoacetamido]-

3-(condensed-heterocyclicazolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot, 1992, 45(5):709 ~720

## 01146 硫霉素 Thienamycin [59995-64-1]

**其它名称** 学名：[5*R*-[5α,6α(*R**)]]-3-[(2-氨基乙基)硫]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]-2-庚烯-2-羧酸；[5*R*-[5α,6α(*R**)]]-3-[(2-Aminoethyl)thio]-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

**结构式**



**分子式** $C_{11}H_{16}N_2O_4S$

**相对分子质量** 272.33

**性状** 白色固体，有引湿性。易溶于水，微溶于甲醇。$[\alpha]_D^{27}$ +82.7°（*C* = 1.0，水）。UV 最大吸收(水，pH = 4.8)：296.5nm(ε7900)；(pH = 2)：309nm；(pH = 12)：300.5nm。

**制法** 方法 1：发酵法。

一、种子培养

(1) 往 250ml 装有折流板的锥形瓶中，移入 50ml 无菌溶媒 A，在无菌条件下，将一试管冻干的 *Streptomyces cattleya* 菌种悬浮于该溶液。溶媒 A 的组成如下：自溶酵母 10.0g，葡萄糖 10.0g，磷酸盐缓冲液 2.0ml，$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.05g，蒸馏水 1000ml，并用氢氧化钠调 pH 值至 6.5。

(2) 该培养瓶在 28℃振荡 (220r/min) 48h。在无菌条件下，移出 40ml 该种子培养液，并和 40ml 无菌的 20% (*V*/*V*) 乙二醇混合。将 2ml 该混合液用吸移管移至无菌的管瓶中，冷冻并保存在液氮中。

(3) 往 250ml 装有折流板的锥形瓶中，移入 50ml 溶媒 A，再植入上面冷冻管瓶中的内容物。该种子瓶于 28℃下振荡 (160r/min) 培育 24h。

(4) 往 2L 装有折流板的锥形瓶中，移入 500ml 溶媒 A，植入 10ml 上面种子瓶的培养液。在 28℃下振荡 (160r/min) 培育 24h。

(5) 往 756L 不锈钢发酵器中，移入 467L 溶媒 A，植入 1000ml (4) 中得到的种子液。在 28℃下搅拌 (130r/min) 和充气 (0.283$m^3$/min) 24h。如需要，可加入不超过 0.1% 的聚乙二醇 2000 作为消泡剂。

二、发酵

往 5670L 不锈钢发酵器中，移入 4082L 溶媒 E，植入4531L(5)中得到的液体。在 24℃下搅拌 (70r/min) 和充空气 (54.3cfm) 144h。如需要，可加入不超过 0.1% 的聚乙二醇 2000 作为消泡剂。溶媒 E 的组成如下：西瑞糖 (cerelose) 25.0g，玉米浸液 (湿) 15.0g，酒糟 10.0g，药用棉子液 5.0g，$CoCl_2 \cdot 6H_2O$

0.01g，$CaCO_3$ 3.0g（pH 值调节后），聚乙二醇 2000 0.25%，自来水 1000ml；用氢氧化钠调 pH 值为 7.3。

二、分离和提取

(1) 用 4%（W/V）的助滤剂来过滤得到的 4082L 发酵液。往滤液中加入 12g 乙二胺四乙酸的钠盐，冷至 6℃，保持在 6℃，将 pH 值调至 4.5±0.2。在 48L/min 的速率，用 480L 20～50μm 的 Dowex 50×4 $Na^+$ 来吸附该冷滤液。用 480L 去离子水来洗该吸附剂，然后用 2% 吡啶水溶液，以 24L/min 的速度来洗脱。收集 3 份洗脱液，各为 300L、520L 和 240L，各含 4%、16% 和 6% 的活性物质。把第二份洗脱液浓缩至 48L，并调至 pH=7。

(2) 该 48L 的浓缩液调至 pH=7.3，用 76L 50～100μm 的 Dowex 1×2 来吸附，流出速度为 7.6L/min。用去离子水在同样的速度下进行洗脱，收集 4 份洗脱液，各为 48L、48L、70L 和 48L，并调 pH 值为 7。鉴定得出 70L 洗脱液中含有 68% 的用于吸附的活性物质。把该洗脱液浓缩至 18L，调 pH 值为 7.0，冻干后得 99g 产品，310U/mg。

(3) 10g 该冻干固体溶于 0.1mol/L 2,6-二甲基吡啶乙酸盐的缓冲液（pH=6.3）中。再用乙酸调至 pH=6.3，用 7.6×142cm 的 Dowex 50×8（200～400μm）的柱子进行层析，洗脱液为 0.1mol/L 的缓冲液，洗脱速度为 25ml/min。收集第一份 3L、200 份 20ml 的流出液。合并第 80 份至第 136 份的流出液，用 590ml 去离子水稀释，得 1760ml 液体。该流体含 62% 用于层析的活性物质。

(4) 上述得到的 1760ml 液体进行冻干。冻干得到的固体溶于约 27ml 0.1mol/L 2,6-二甲基吡啶乙酸盐(pH=7.0)。用 Bio-Gel P-2（200～400μm）5×112cm 的柱子来层析，洗脱液为相同的缓冲液，速度为 10ml/min。收集 105 份各 20ml 的流出液。经鉴定，合并第 75 份至第 80 份的流出液。经冻干得 90mg 硫霉素，10000U/mg。

方法 2：合成法可以青霉素等为原料，可参见 Karady S, Amato J S, Reamer R A and Weinstock L M. Stereospecific conversion of Penicillin to Thienamycin. J A C S, 1981,103(22): 6765～6767; Salzmann T, Ratcliffe R W, Christensen B G and Bouffard F A. A stereocontrolled synthesis of (+)-Thienamycin. J A C S, 1980,102(19): 6161～6163; Kametani T, Huang S P, Nakayama A and Honda T. Further studies on the synthesis of Thienamycin: a facile and stereoselective synthesis of a bicyclic β-keto ester by 1,3-dipolar cycloaddition. J Org Chem, 1982,47(12):2328～2331。

**用途** 第一个天然碳青霉烯类抗生素，具广谱、高效、对细菌 β-内酰胺酶稳定等特点。但化学性质不稳定，难以直接应用于临床。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 9448; [2] Kahan J S, Kahan F M, Stapley E L, et al.

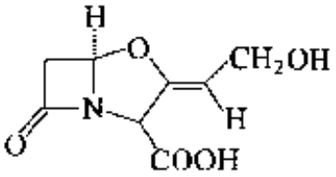
Antibiotics. US 3950357, 1976-04-13; [3] Christensen B G, Ratcliffe R W and Salzmann T N. Process for the preparation of thienamycin and intermediates. US 4739048, 1988-04-19; [4] Hughes D L. A novel process for the preparation of 2-diazo-3-trisubstituted silyloxy-3-butenoates. EP 409331, 1991-01-23

## 01147 克拉维酸 Clavulanic Acid [58001-44-8]

**其它名称** 学名：(*Z*)-(2*R*,5*R*)-3-(2-羟基亚乙烯基)-7-氧代-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸；(*Z*)-(2*R*,5*R*)-3-(2-Hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

别名：棒酸；BRL-14151

**结构式**



**分子式** $C_8H_9NO_5$

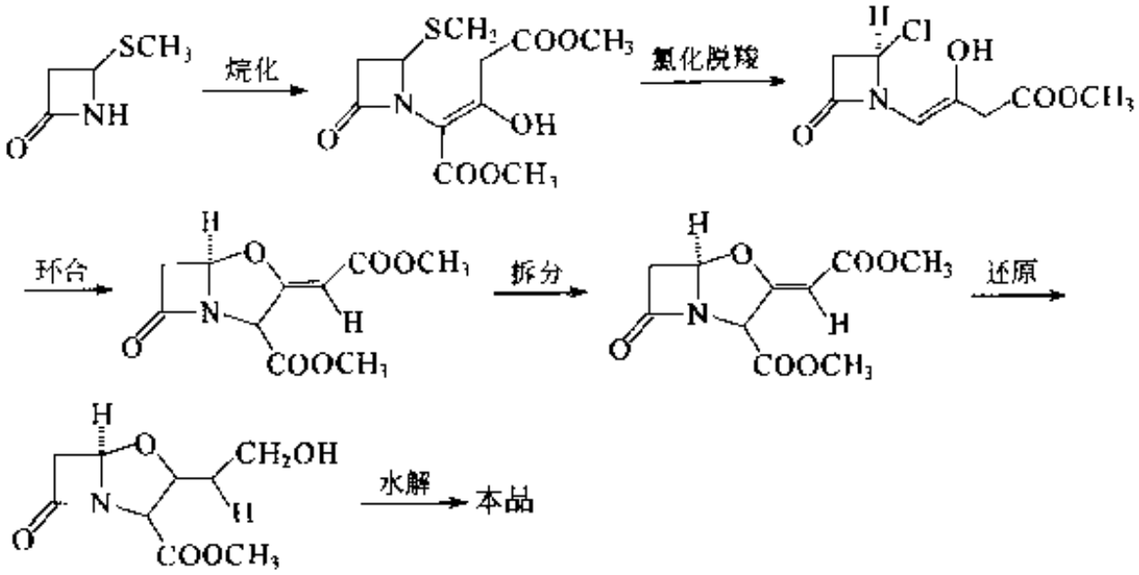
**相对分子质量** 199.16

**性状** 克拉维酸钠(Sodium Clavulanate)：$C_8H_8NNaO_5$。白色针状结晶，熔点68℃，$[\alpha]_D^{20}+47.1°$ ($C=1$，水)。

克拉维酸钾(Potassium Clavulanate)：$C_8H_8KNO_5$。无色针状结晶，易溶于水，但水溶液不稳定。

**制法** 方法1：微生物合成，以黄豆粉、葡萄糖、淀粉或糊精为原料，经发酵而成。

方法2：以3-甲硫基丙内酰胺为原料，经烷化、氯化脱羧等步骤反应合成。

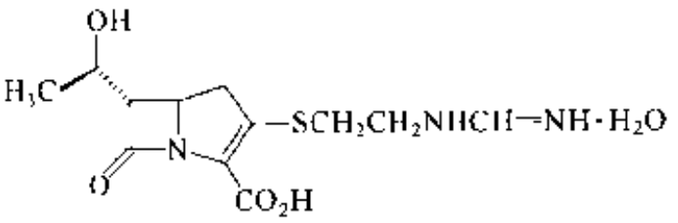



**规格** 克拉维酸钾：按无水物计算，含不少于75.5%和不大于92.0%的克拉维酸($C_8H_9NO_5$)；pH值应在5.5～8.0(1mg本品溶于100ml水)；含水分应不大

基] 乙基] 硫] -7-氧代-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸一水合物；[5R-[5α，6α（R*）]] -6-（1-Hydroxyethyl）-3-[[2-[(iminomethyl) amino] ethyl] thio] -7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

别名：亚胺配能；伊米配能；亚胺碳青烯；亚胺硫霉素；Imipemide；MK-0787

**结构式**




**分子式** $C_{12}H_{17}N_3O_4S\cdot H_2O$ **相对分子质量** 317.37

**性状** 从水-乙醇结晶。$[\alpha]_D^{23}+86.8°$（$C=0.05$，0.1mol/L 磷酸缓冲液，pH=7）。$pKa_1$ 约 3.2，$pKa_2$ 约 9.9。UV 最大吸收（水）：299nm（ε9670，98% 羟胺萃取）。溶解度（mg/ml）：水 10，甲醇 5，乙醇 0.2，丙酮<0.1，二甲基甲酰胺<0.1，二甲亚砜 0.3。

**制法** 以 6-氨基青霉烷酸（6-APA）为原料。二氯甲烷、溴、硫酸和亚硝酸钠混合，加入 6-APA。反应完毕再滴加亚硫酸氢钠水溶液中和。分出有机层，用饱和氯化钠洗，得6,6-二溴青霉烷酸（Ⅰ），收率 89%。

将（Ⅰ）加到乙酰氯的甲醇溶液中，反应 6h，得6,6-二溴青霉烷酸甲酯（Ⅱ），收率 91%。将（Ⅱ）溶于四氢呋喃，在 -78℃ 下滴加甲基碘化镁，40min 后加入乙醛，反应 10min。加入饱和氯化铵水溶液终止反应，提取，浓缩，HPLC 分离，得化合物（Ⅲ）。

化合物（Ⅲ）、乙醚、锌粉和 1mol/L 乙酸铵，室温反应 1h。过滤，萃取，浓缩，HPLC 分离，得化合物（Ⅳ），收率 92%。

化合物（Ⅳ）、二甲基甲酰胺、咪唑和氯化叔丁基硅，搅拌过夜。乙醚稀释提取，洗涤，浓缩，得化合物（Ⅴ），收率 98%。

化合物（Ⅴ）、冰乙酸和乙酸汞，90℃ 反应 1h。冷却，过滤，浓缩，加入乙酸乙酯。过滤，滤液洗涤，浓缩，得化合物（Ⅵ），收率 75%。

化合物（Ⅵ）、丙酮、$NaIO_4$（含少量 $KMnO_4$）水溶液和 0.033mol/L 磷酸缓冲液（pH=7.0），室温反应过夜。过滤，滤液浓缩一半，加氯化钠饱和，乙酸乙酯提取数次。提取液洗涤，浓缩，得化合物（Ⅶ），收率 70%。

化合物（Ⅶ）、$ZnCl_2$ 和二氯甲烷混合，滴加 2-重氮基-3-叔丁基二甲基硅氧-3-丁烯酸对硝基苄酯的二氯甲烷溶液，再反应 1h。用乙酸乙酯稀释，水洗，干燥，浓缩，VLC 分离，得化合物（Ⅷ），收率 80%。

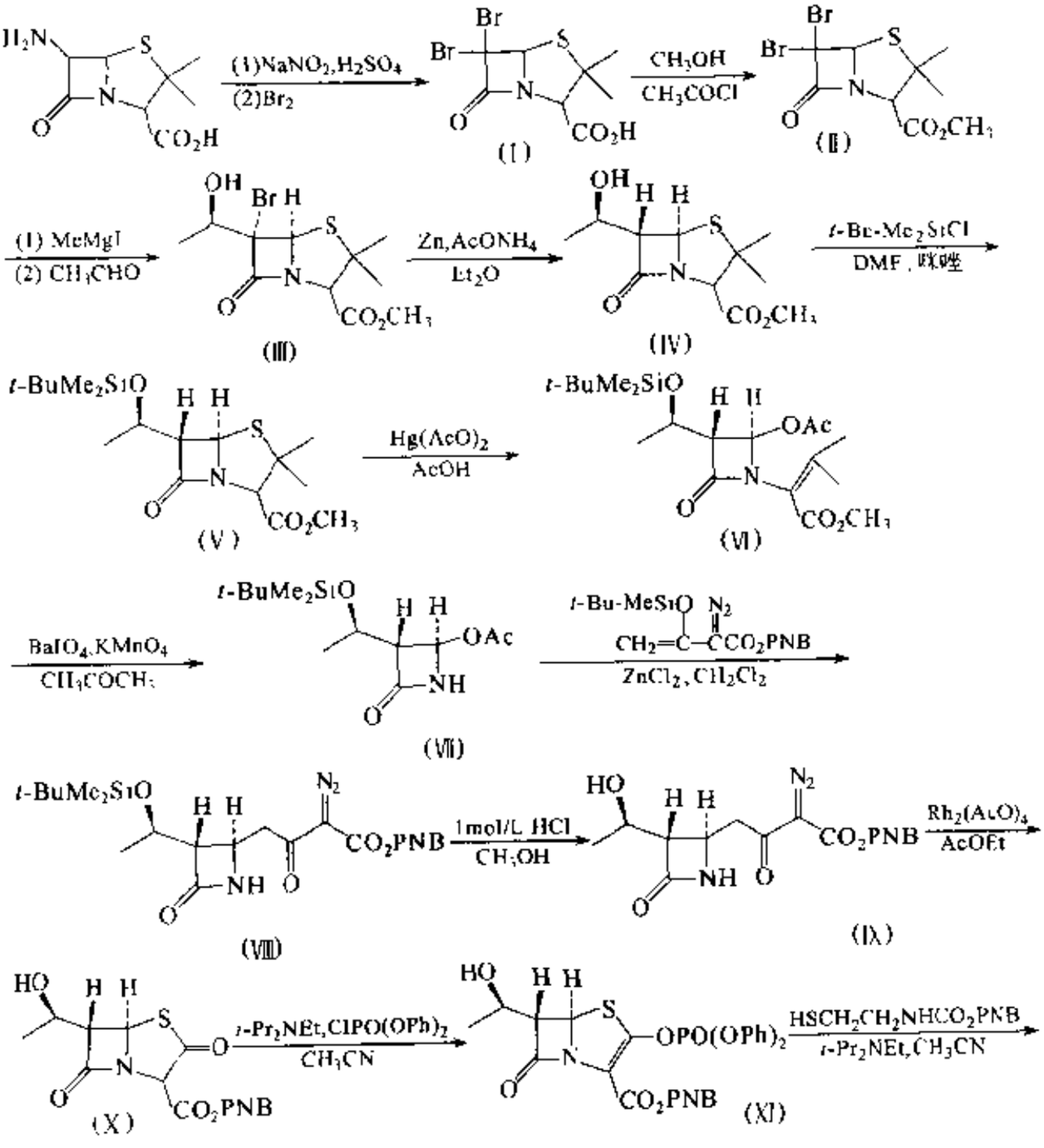
化合物(Ⅷ)溶于甲醇，加入 1mol/L 盐酸，反应 6h，得化合物(Ⅸ)，收率 95%。

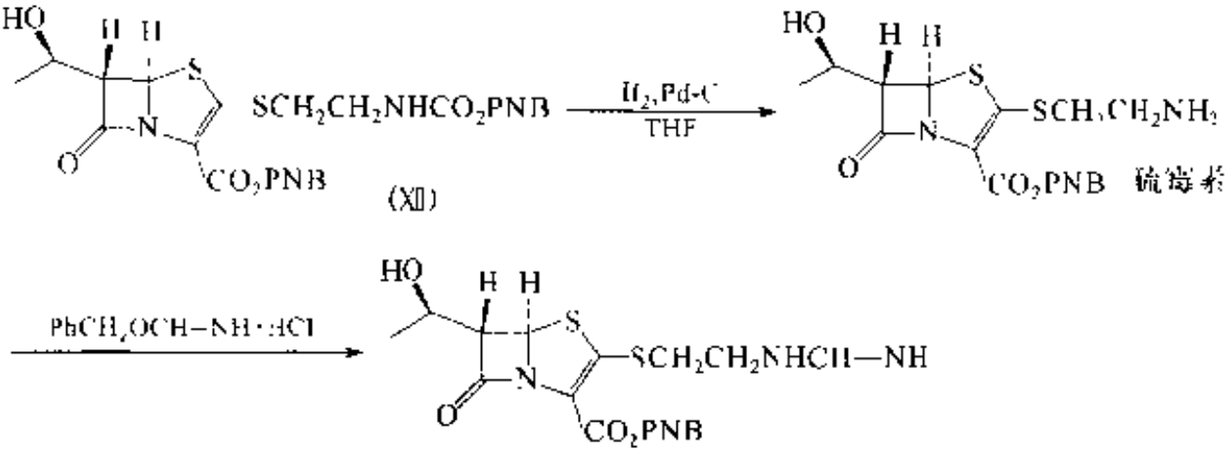
化合物（Ⅸ）、乙酸乙酯和微量的$Rh_2(OAc)_4$，回流 10min。过滤、浓缩得化合物（Ⅹ），收率 99%。

化合物（Ⅹ）、无水乙腈和二异丙基乙基胺混合，滴加氯化二苯基磷酸酯。反应完毕，浓缩至干，得化合物（Ⅺ），收率 85%。

化合物（Ⅺ）溶于乙腈，滴加二异丙基乙基胺，再在 0℃以下滴加 *N*-［（对硝基苄氧）羰基］氨基乙硫醇的无水乙腈溶液，反应 2h。TLC 分离，得化合物（Ⅻ），收率 51%。

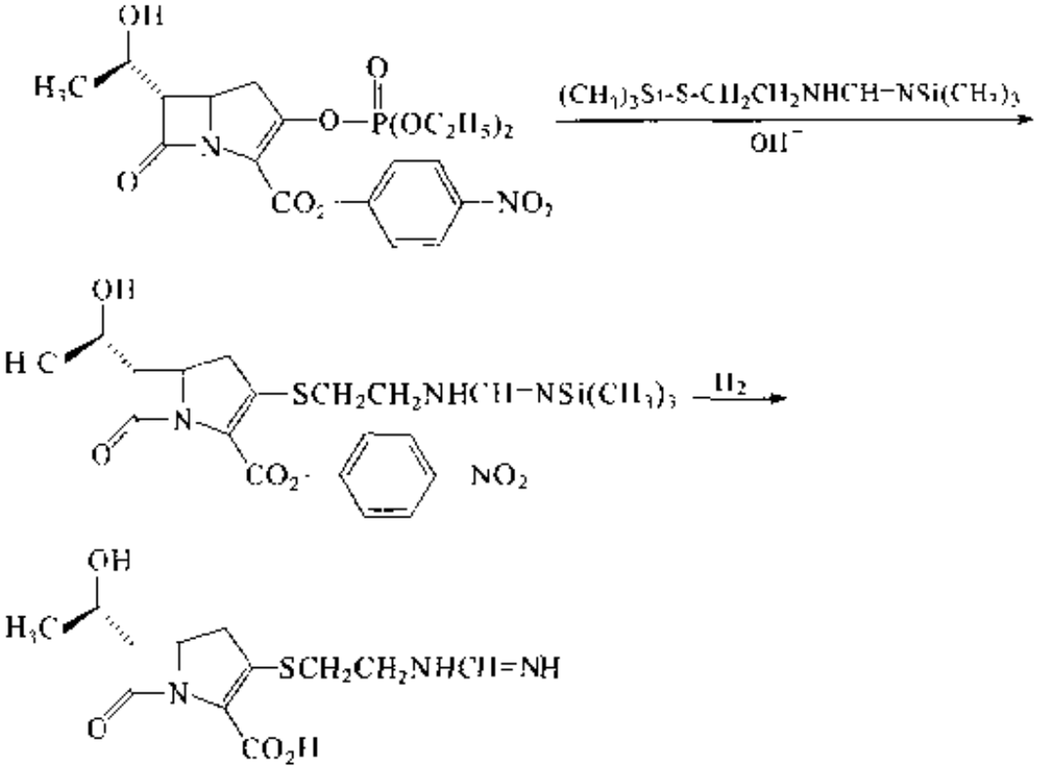
化合物（Ⅻ）溶于四氢呋喃，加入磷酸缓冲液和 10%钯-炭，氢化得硫霉素。在低温下加入苄氧基甲基亚胺盐酸盐，过滤分离，得亚胺培南，收率 10.1%。






(XII)

下列化合物和烷硫基硅反应，再氢化也可得亚氨培南。




**用途** 碳青霉烯类超广谱 β-内酰胺类抗生素，是硫霉素的半合成衍生物，抗菌谱和作用用途与硫霉素相似，但比硫霉素稳定。和其它抗生素没有交叉耐药性，但易受肾肽酶破坏，故常和肾肽酶抑制剂（如西司他丁钠）配伍使用。对 β-内酰胺酶稳定。用于尿道感染、下呼吸道感染、腹内感染、皮肤和软组织感染、消化系统感染、骨髓炎、前列腺炎、菌血症等。

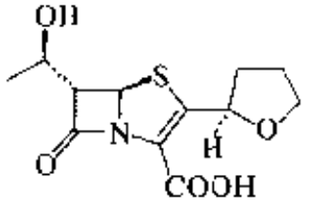
**参考资料** [1] 刘浚，屈传星，王燕云，金洁，安明．亚胺硫霉素的合成．中国新药杂志，1997,6(6):467~469；[2] Merck Index 12th: 4954; [3] Hughes D L. Process for the preparation of 2-diazo-3-trisubstituted silyloxy 3-buteroates. US 5340927, 1994-08-23; [4] Desmond R, Mills S G, Volante R P, et al. Process for synthesis of arylglyoxal arylimines. EP 333265, 1989-09-20

## 01150 法罗培南 Faropenem [106560-14-9]

**其它名称** 学名：[5*R*-[3(*R**),5α,6α(*R**)]]-6-(1-羟基乙基)-7-氧-3-(四氢-2-呋喃基)-4-硫-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸；[5*R*-[3(*R**),5α,6α(*R**)]]-6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(tetrahydro-2-furanyl)-4-thia-1-azobicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylicacid

别名：氟罗培南；Farom

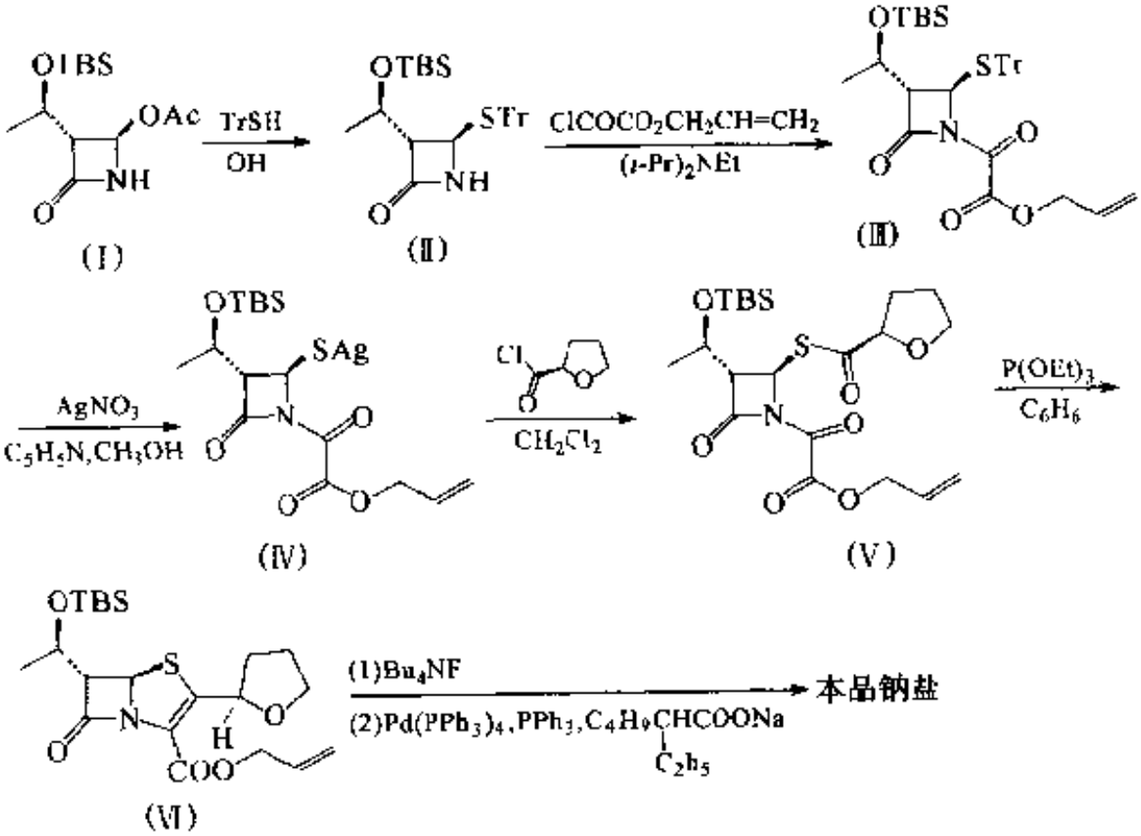
**结构式**



**分子式** $C_{12}H_{15}NO_5S$

**相对分子质量** 285.31

**制法** 化合物（Ⅰ）和三苯甲硫醇（TrSH）在碱性条件下反应，取代乙酰基得到化合物（Ⅱ）。然后在二异丙基乙基胺存在下，用烯丙基氧基草酰氯进行酰化，得到化合物（Ⅲ）。将其直接溶于甲醇，在吡啶存在下，加入硝酸银，低温避光反应得到化合物（Ⅳ）。将其溶于二氯甲烷，低温加入（*R*）-四氢呋喃-2-甲酰氯反应，得到化合物（Ⅴ）。溶于苯，加入三乙氧基磷，反应得到化合物（Ⅵ）。接着在氟化四丁基铵存在下，脱去羟基上的保护基，并使羧基游离，中和得到法罗培南的钠盐，熔点 160～162℃。总收率达到29.8%。




**适应症** 广谱抗菌素，有很强的抗菌活性，并对各种 β-内酰胺酶稳定。

**生产厂家** 日本三得利（Suntory）公司开发，于1997年在日本上市。

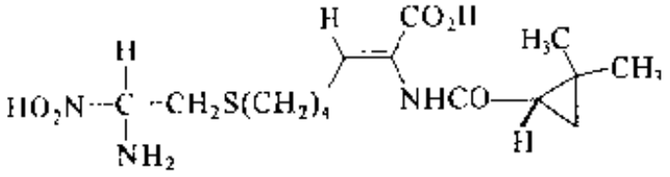
**参考资料** [1] 韩红娜，刘浚，胡来兴，武燕彬．法罗培南的合成．中国医药工业杂志，2001,32(8):339～341；[2] Ishiguro M, Tanaka R, et al 5,6-cis-Penems: broad-spectrum antimethicil in- resistant staphylococcusaureus β-lactam antibiotics. J Med Chem, 1997, 40: 2126～2132；[3] Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, et al. Antibacterial penem esters derivatives. US 5830889, 1998-11-03

## 01151 西司他丁 Cilastatin [82009-34-5]

**其它名称** 学名：[*R*-[*R**,*S**(*Z*)]]-7-[(2-氨基-2-羧基乙基)硫]-2-[[(2,2-二甲基环丙基)羰基]氨基]-2-庚烯酸；[*R*-[*R**,*S**(*Z*)]]-7-[(2-Amino-2-carboxyethyl)thio]-2-[[(2,2-dimethylcyclopropyl) carbonyl] amino] -2-heptenoic acid

别名：MK-791

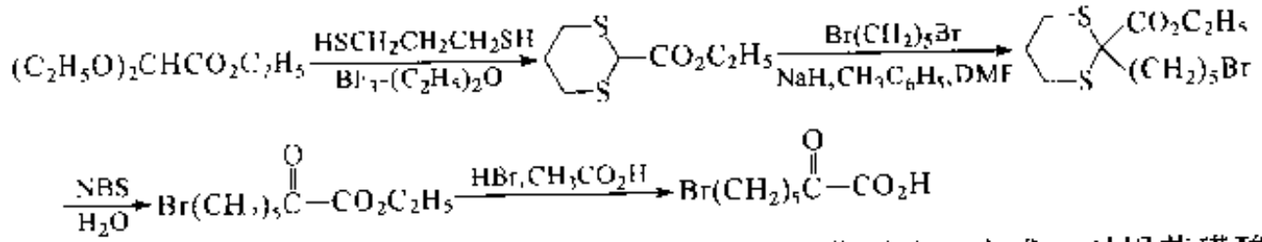
**结构式**



**分子式** $C_{16}H_{26}N_2O_5S$ **相对分子质量** 358.46

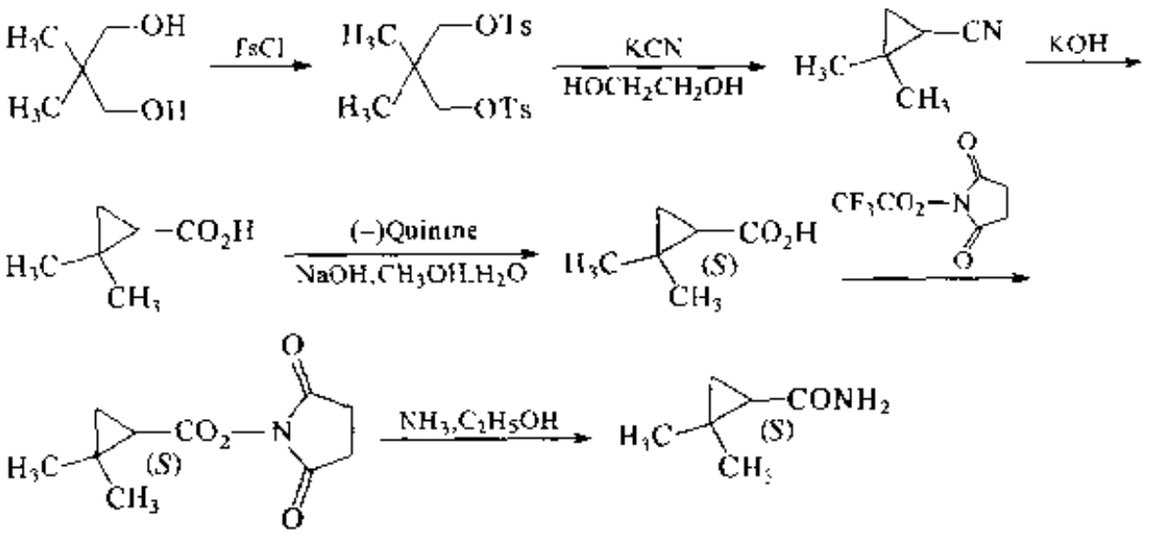
**性状** 西司他丁钠（Cilastatin Sodium）：$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$。[81129-83-1]。类白色至黄白色无定形固体，有吸湿性。极易溶于水或甲醇。$pKa_1$2.0，$pKa_2$4.4，$pKa_3$9.2。

**制法** 2,2-二乙氧基乙酸乙酯和1,3-丙二硫醇反应，得1,3-二噻烷-2-羧酸乙酯，收率69.4%。然后在氢化钠作用下，和1,5-二溴戊烷反应，得2-(5-溴戊基)-1,3-二噻烷-2-羧酸乙酯。接着和溴化琥珀酰亚胺（NBS）反应，得7-溴-2-氧代庚酸乙酯。酸性水解即得7-溴-2-氧代庚酸，收率69%（以1,3-二噻烷-2-羧酸乙酯计）。

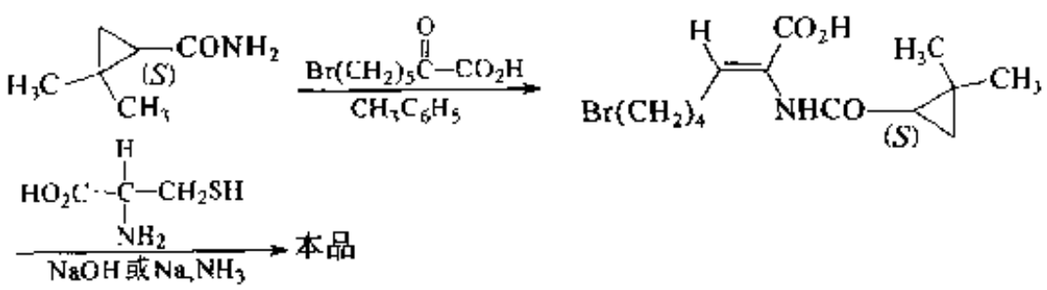


2,2-二甲基-1,3-丙二醇和对甲苯磺酰氯进行酯化反应，生成二对甲苯磺酸酯，收率94.3%。再在氰化钾作用下环合，生成2,2-二甲基环丙烷甲腈，收率64.9%。氢氧化钾水溶液碱性水解，得外消旋的2,2-二甲基环丙烷羧酸，收率几乎定量。外消旋物用左旋奎宁进行拆分，得纯的（S）构型，收率14.1%。然后和*N*-三氟乙酰氧基丁二酰亚胺反应，生成(+)-*N*-[(2,2-二甲基环丙烷)甲酰氧基]丁二酰亚胺，收率90.5%。该亚胺化合物为活性酯化合物，其反应活性大，

氨解即得(+)-(S)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺，收率83%。



7-溴-2-氧代庚酸和(+)-(S)-2,2-二甲基环丙烷甲酰胺在甲苯中回流，生成的产物（收率25%）再和L-脯氨酸反应，即得西司他丁，收率63%，$[\alpha]_D^{23}$ +18.0°（C=0.54，甲醇）。



**规格** 西司他丁钠：按无水物和无溶剂计算，含不少于98.0%和不大于101.5%的西司他丁钠（$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$）；pH值应在6.5～7.5（1mg本品溶于100ml水）；含水分应不大于2.0%；重金属含量应不大于0.002%；丙酮含量应不大于1.0%；甲醇含量应不大于0.5%；亚异丙基丙酮（mesityl oxide）含量应不大于0.4%。

**用途** 肾肽酶抑制剂。和碳青霉烯类抗生素亚胺配能配伍使用，因其对肾肽酶的特异性抑制，使后者免受肾肽酶的降解，提高了亚胺配能的活性。西司他丁钠和亚胺配能（1:1）的合剂为泰宁（Tienan；Primaxin）。

**参考资料** [1] Merck Index 12th：2331；[2] 徐晓莉，王海山，吴剑波，张致平，刘凌. 西司他丁的合成. 中国医药工业杂志，1994,25(2):51－54；[3] 徐晓莉，王海山. 肾脱氢肽酶抑制剂的研究进展. 国外医药——抗生素分册，1994,15(2):145～148；[4] Ikeda T, Kai S and Minsi M. Process for preparing haloketo acid derivatives. US 5268501, 1993-12-07; [5] Zimmermann T, Robins K, Birch O M, et al. Genetic engineering process for the production of S-(+)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxamide by microorganisms. US 5427934, 1995-06-27; [6] 美国药典. 23版：372

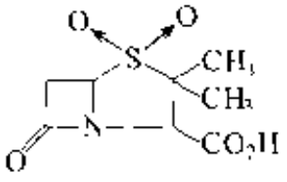
## 01152 舒巴坦 Sulbactam [68373-14-8]

**其它名称** 学名：(2S-顺)-3,3-二甲基-7-氧代-4,4-二氧化物-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸 4,4-二氧化物；

(2S-cis)-3,3-Dimethyl-7-oxo-4,4-dioxide-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4 dioxide

别名：舒巴克坦；青霉烷砜；青霉烷砜酸；青霉砜；Penicillanic acid 1,1-dioxide；CP-45899；CP-45899-2；Betamaze

**结构式**



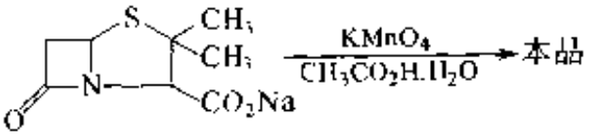
**分子式** $C_8H_{11}NO_5S$

**相对分子质量** 233.25

**性状** 白色结晶性固体，熔点 148～151℃；也有报道熔点 154～155℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}+251^\circ$(C－0.01，pH=5 的缓冲溶液)，溶于水。

舒巴坦钠（Sulbactam Sodium）：$C_8H_{10}NNaO_5S$。[69388-84-7]。白色或类白色结晶性粉末，易溶于水

**制法** 方法 1：6.51g（41mmol）高锰酸钾溶于 130ml 水和 4.95ml 冰乙酸，冷至约 5℃。加入约 5℃的 4.58g（21mmol）青霉烷酸钠溶于 50ml 水的溶液，并在 5℃下搅拌 20min。移去冷浴，加入固体亚硫酸氢钠至高锰酸钾的颜色消失，然后过滤。往滤液中加入其一半体积的饱和氯化钠水溶液，把 pH 值调至 1.7。用乙酸乙酯提取该酸性水溶液。提取液干燥，减压浓缩，得 3.47g 舒巴坦。提取后的酸性水溶液用氯化钠饱和，再用乙酸乙酯提取，该提取液干燥后浓缩，又得 0.28g 舒巴坦。总计得 3.75g 舒巴坦，收率 78%。

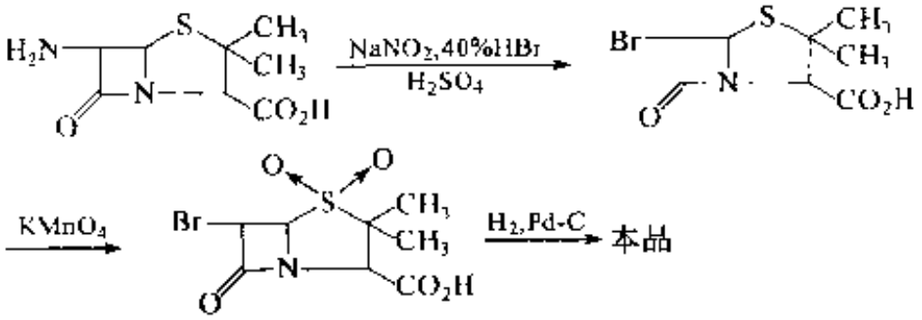



方法 2：以 6-APA 为原料。溴化钠和硫酸混合（也可用氢溴酸），在 0℃和搅拌下，加入 6-APA，待 6-APA 全溶后，再滴加亚硝酸钠的水溶液。加毕，在 4℃以下反应。分出水层，用二氯甲烷提取 2 次。用该提取液再提取油状物，然后水洗，加入等量的水，中和至中性。分出含 6-溴青霉烷酸的水溶液，直接用于下步反应。

高锰酸钾、水和冰乙酸混合，在 0℃和搅拌下，加入上步反应所得的 6-溴青霉烷酸的水溶液，在 5℃以下反应 1h。加入亚硫酸氢钠脱色，再加入氯仿，用硫酸调至 pH=2。分出氯仿层，水层用氯仿提取。氯仿层合并，水洗，干燥。减压蒸出氯仿，即析出结晶，滤集，用氯仿洗，干燥，得 6-溴

青霉烷砜酸。

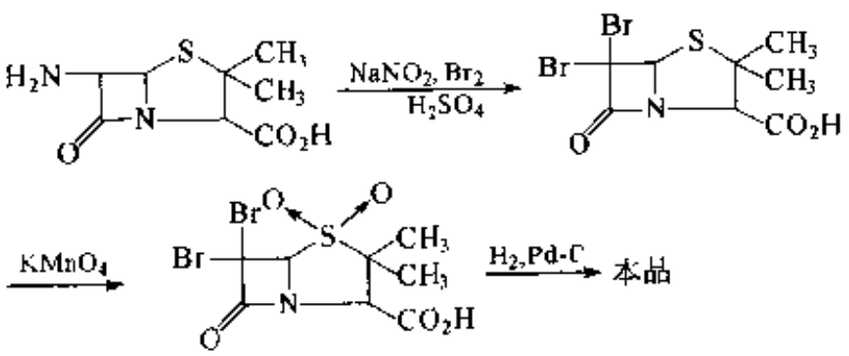
6-溴青霉烷砜酸和水混合，用氢氧化钠调至中性，加入10%钯-炭和磷酸氢二钠，进行氢解。过滤，滤液加入乙酸乙酯，用硫酸调至pH=2，分出有机层，水层用乙酸乙酯提取。有机层合并，水洗、干燥后减压浓缩，得微黄色结晶，用乙酸乙酯洗，真空干燥，得舒巴坦，可用乙酸乙酯-石油醚重结晶。



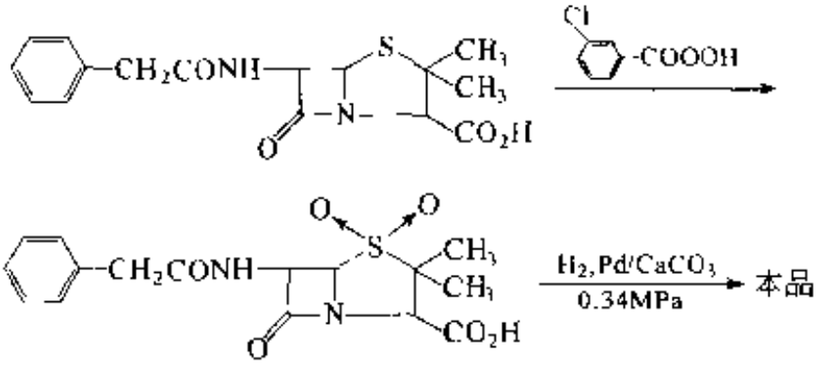

方法3：在5℃将溴、硫酸和亚硝酸钠加入二氯甲烷。然后在4～10℃下分批加入6-APA。在5℃下搅拌后，再在5～15℃下滴加亚硫酸氢钠溶液至溴色消失，形成淡黄色溶液。分出有机层，水层用二氯甲烷提取。有机层合并，盐水水洗，得到二溴化物的二氯甲烷溶液，直接用于下步反应。

往上述的二溴化物的二氯甲烷溶液中加入水，滴加氢氧化钠溶液至pH=7.0。分出水层，有机层用水提取。提取液和水层合并，在-5℃和搅拌下，往该水层中滴加高锰酸钾溶液。加入乙酸乙酯，用盐酸调至pH=1.23。在10℃以下，往形成的二相溶液中，滴加亚硫酸氢钠溶液，并用盐酸使pH值保持在1.25～1.35。水层用氯化钠饱和后分离，并用乙酸乙酯提取。提取液和有机层合并后，盐水水洗，干燥，过滤，得到含氧化产物的乙酸乙酯溶液，直接用于下步反应。

上述乙酸乙酯溶液、饱和碳酸氢钠溶液和5%钯-炭，在约0.35MPa的氢压下氢化。过滤，冷至约5℃，用盐酸调pH值至1.2。水层用氯化钠饱和后，用乙酸乙酯提取，提取液和有机层合并，干燥，减压浓缩，得舒巴坦粗品，收率57.5%。




方法4：以青霉素G为原料，用间氯过氧苯甲酸氧化成砜，然后氢解即得舒巴坦。




**规格** 舒巴坦钠：按无水物计算，含不少于 886μg 和不大于 941μg 的舒巴坦 ($C_8H_{11}NO_5S$)；含水分应不大于 1.0%。

**用途** β-内酰胺酶抑制剂，对青霉素酶和头孢菌素酶有强的不可逆的抑制作用。其抗菌活性很弱，故很少单独使用，常和其它 β-内酰胺类抗生素联合使用，有明显的协同作用，对多数耐药菌均有效。和头孢哌酮配成复合制剂舒尔哌酮 (Sulperzon) 用于治疗耐药菌的感染；和氨苄青霉素配成复合制剂复合氨苄青霉素。

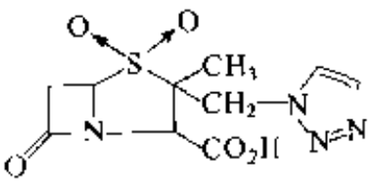
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 9058; [2] Volkmann R A, Carroll R D, Drolet R B, Elliott M L and Moore BS. Efficient preparation of 6,6-dihalopenicillanic acids. Synthesis of penicillanic acid S, S-dioxide (Sulbactam). J Org Chem, 1982,47:3344～3345;[3] 杨晓，黄斌，张家丽，段迁汉. 青霉烷砜酸的合成. 南京药学院学报，1985,16(3):56～57；[4] 美国药典. 23 版：1447

## 01153 三唑巴坦 Tazobactam [89786-04-9]

**其它名称** 学名：[2S-(2α,3β,5α)]-3-甲基-7-氧代-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4,4-二氧化物；[2S-(2α,3β,5α)]-3-Methyl-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide

别名：他佐巴坦；泰唑巴坦；三唑克坦；三唑烷砜；YTR-830H；CL-298741；YTR-830；CL-307579

**结构式**



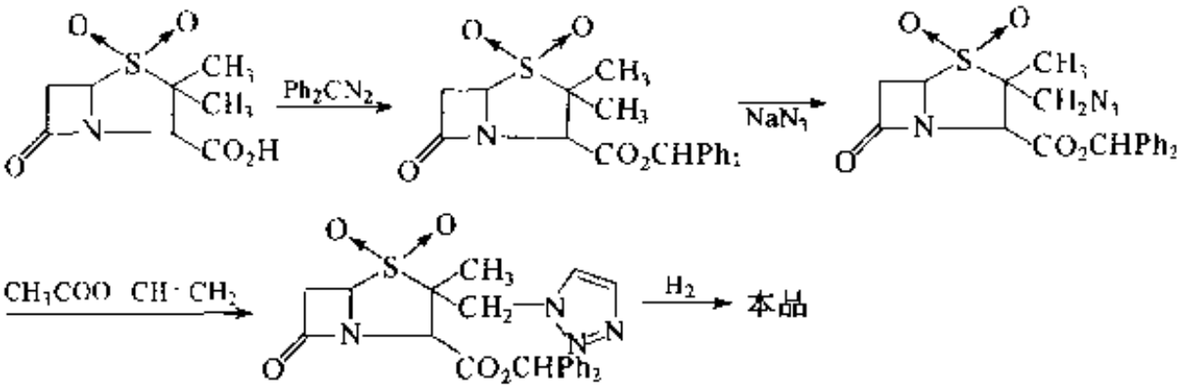

**分子式** $C_{10}H_{12}N_4O_5S$

**相对分子质量** 300.30

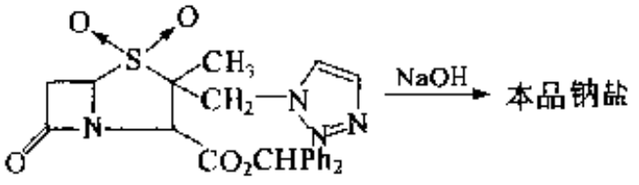
**性状** 三唑巴坦钠(Tazobactam Sodium)：$C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$。[89785-84-2]。无定形固体，熔点＞170℃(分解)。

**制法** 方法 1：以舒巴克坦为原料，经酯化保护羧基，再和叠氮钠反应，在 3 位的一个甲基上引入叠氮基。和乙酸乙烯酯反应，形成三唑化合物，最后氢解脱去

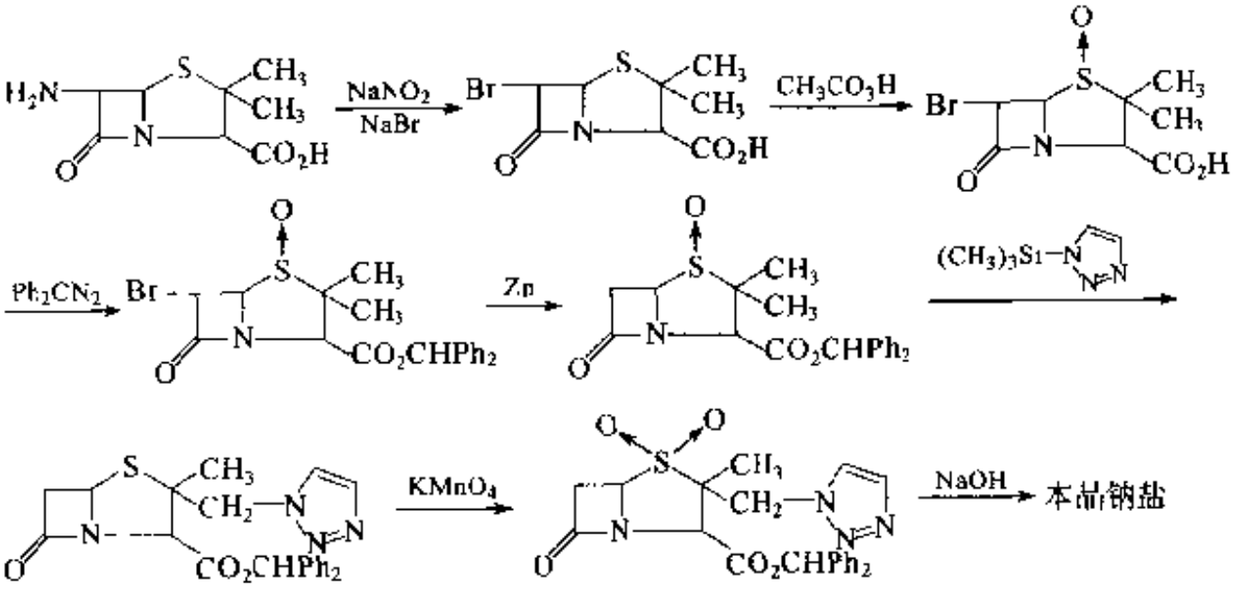
保护基，得到三唑巴坦。




上述最后的脱保护基，也可在氢氧化钠作用下脱去。




方法 2：以 6-APA 为原料，经重氮化、溴化，在 6 位引入溴。过氧乙酸氧化，再酯化后，在锌的作用下脱去溴。然后和三甲基硅基三唑化合物反应，引入三唑化合物，高锰酸钾氧化，最后水解得三唑巴坦钠。




方法 3：冰浴冷却和搅拌下，将 6-APA、溴化钾和 95% 乙醇加到硫酸中，在 5～7℃下滴加亚硝酸钠溶液，搅拌反应。氯仿萃取 3 次，萃取液合并，用饱和食盐水洗，浓缩至约 1/3 体积，得中间体（Ⅰ）的氯仿溶液。加入水，在 0℃下滴加 40% 过氧乙酸，在 0～5℃下搅拌反应。加入二苯脒和碘化钾，在 0℃下再加入第二份 40% 过氧乙酸和 10% 硫酸，搅拌反应，再在 20～25℃下继续反应。分出氯仿层，处理得中间体（Ⅱ）。中间体（Ⅱ）溶于四氢呋喃，加入乙酸铵水溶液，在搅拌和 0～5℃下，分批加入锌粉，在 20～25℃搅拌反应。加入活性炭和

硅藻土，搅拌脱色抽滤，蒸出四氢呋喃。剩余水溶液用乙酸乙酯提取，提取液用饱和氯化钠洗，干燥，浓缩，冷却，抽滤，干燥，得中间体（Ⅲ），以6-APA计的收率为44.4%。

从中间体（Ⅲ）制中间体（Ⅳ），参见 Synthesis，1986，(4)：292，收率93.9%，含量88%。

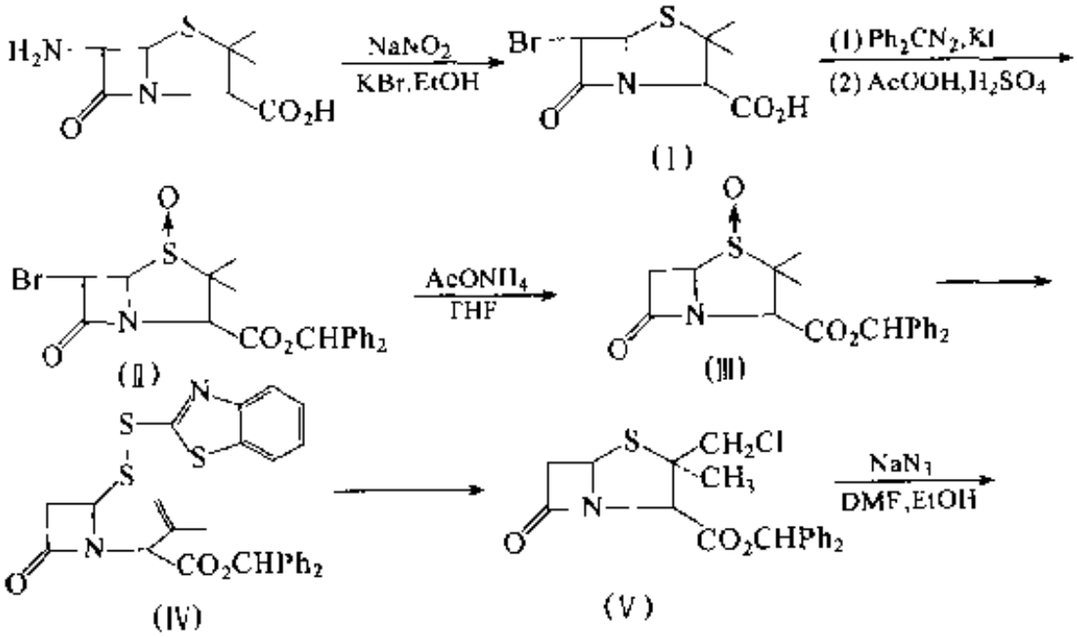
从中间体（Ⅳ）制中间体（Ⅴ），参见同上，含量88%。

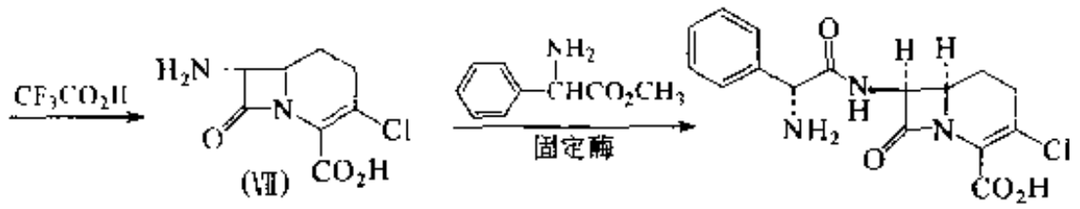
中间体（Ⅴ）溶于二甲基甲酰胺和乙醇中，在搅拌和5℃下，加入叠氮化钠水溶液，在20～25℃下搅拌反应，倾入冰水，用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗，干燥，浓缩，得（Ⅵa）和（Ⅵb）的混合油状物，直接用于下一步反应。

中间体（Ⅵ）的混合物溶于冰乙酸，加入水，在搅拌和10℃以下，分批加入高锰酸钾，室温搅拌。滴入双氧水以分解过量氧化剂。生成物倒入冰水，抽滤，冷水洗涤，干燥。再溶入乙醚回流后，置冰箱中过夜。（Ⅵb）在冷乙醚中不溶，过滤分离除去。滤液浓缩得（Ⅵa）粗品，用苯-正己烷精制得精品，含量92%。

中间体（Ⅵa）溶于乙酸乙酯，在0.18～0.20MPa的纯乙炔压力和80～85℃下搅拌。冷却，蒸出大部分乙酸乙酯，滤集晶体，用氯仿洗涤，干燥得三唑巴坦二苯甲酯，收率78%。

三唑巴坦二苯甲酯溶于间甲酚，加入碳酸氢钠溶液，在50～55℃下搅拌反应。加入甲基异丁基酮，在0～5℃下再加入碳酸氢钠溶液提取。分出的有机层再用碳酸氢钠溶液提取。碱性水层合并，用甲基异丁基酮洗涤。在冷却和搅拌下，用盐酸调至pH=1～1.5，得到的白色固体用少量冰水和丙酮洗，干燥得三唑巴坦，收率86%～91%，含量99.1%。三唑巴坦溶于乙酸乙酯，加入异辛酸钠的乙酸乙酯溶液，搅拌。抽滤，乙酸乙酯洗，干燥，得三唑巴坦钠，收率85.7%，含量98.6%，熔点167～169℃（分解）。





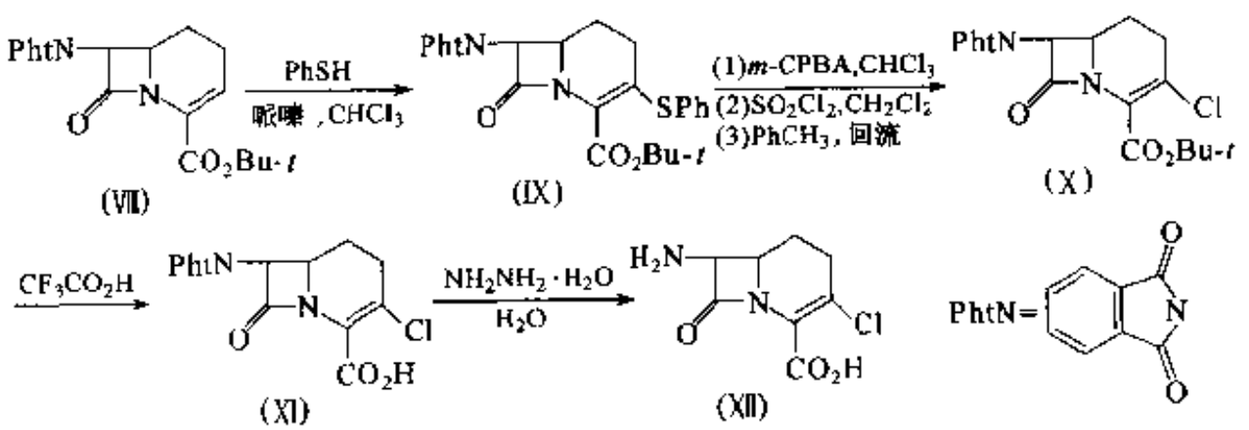
方法 2：9.20g 化合物（Ⅷ）溶于 100ml 氯仿，加入 2.83ml 苯硫酚和 0.5ml 哌嗪，搅拌 3h。浓缩，剩余物用硅胶柱层析，正己烷-乙酸乙酯（2:1）洗脱。得 9.26g 无色的化合物（Ⅸ）结晶，收率 77.5%。

4.78g 化合物（Ⅸ）溶于 100ml 氯仿，在 0℃ 下加入 2.37g 间氯过氧苯甲酸，搅拌 30min 后，再加入 1ml 10% 硫代硫酸钠溶液。分出有机层，用饱和碳酸氢钠和饱和盐水洗，干燥，浓缩。剩余的白色固体溶于 50ml 二氯甲烷，在冰浴冷却下加入 1.45ml 硫酰氯，在 0℃ 下搅拌 1h。用 50ml 二氯甲烷稀释后，依次用 10% 柠檬酸溶液、碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗，干燥，浓缩。得到的无色粉末溶于 80ml 甲苯，回流 2h 后浓缩。剩余物用硅胶层析，用正己烷-乙酸乙酯（1:1）洗脱，得 3.50g 无色的化合物（Ⅹ）的结晶，收率 87%，熔点 177.6℃。

1.7g 化合物（Ⅹ）和 8ml 三氟乙酸在 0℃ 下搅拌 1h。减压浓缩后，得一棕色油。用乙醚浸渍后得 1.1g 化合物（Ⅺ），收率 71.8%。

10.96g 化合物（Ⅺ）溶于 150ml 水，用 1.85 倍的水合肼处理后，用 0.2mol/L 氢氧化钠调至 pH=7.5～7.7。在 5℃ 下搅拌 3h 后，升温至 35℃，用 1mol/L 盐酸酸化至 pH=0.8，放置 4h。过滤除去沉淀，滤液浓缩至 93ml，在室温放置过夜。过滤收集析出的沉淀，干燥后得 5.54g 化合物（Ⅶ）的粗品，纯度 83.5%，收率 70.6%。用层析提纯后可得无色的化合物（Ⅶ）的结晶。

化合物（Ⅶ）可按方法 1 得到氯碳头孢。



**规格** 按无水物计算，含不少于 960μg 和不大于 1020μg 的无水氯碳头孢（$C_{16}H_{16}ClN_3O_4$）；pH 值应在 3.5～5.5（1mg 本品悬浮于 10ml 水）；含水分应在 3.5%～6.0%。

**用途** 其抗菌活性和头孢克罗、头孢呋新酯相似，用于由敏感菌所引起的肺炎、咽喉炎、慢性支气管炎、轻至中度急性支气管炎的继发性细菌感染、扁桃腺

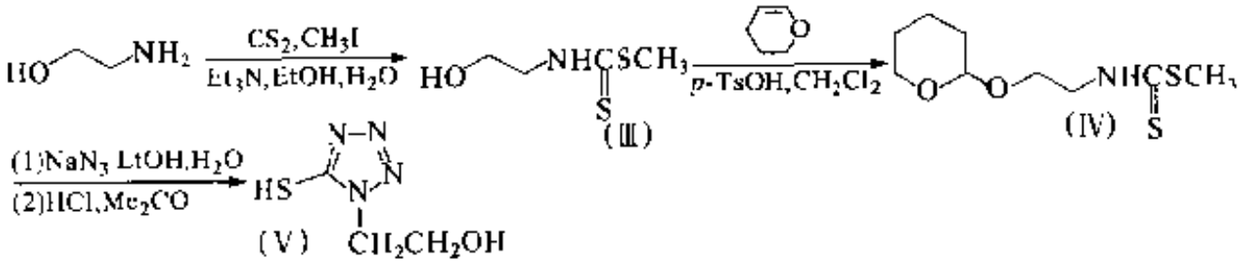
$$HSCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[EtONa,\ EtOH]{F_2CHCl} F_2CHSCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow{KOH} F_2CHSCH_2CO_2H$$

（Ⅰ） （Ⅱ）

30.54g 乙醇胺溶于 370ml 乙醇和 30ml 水中，在 15℃加入 60.6g 三乙胺和 45g 二硫化碳。搅拌 1h 后，再在 15℃加入 80g 碘甲烷。搅拌 30min 后，反应液减压浓缩，用 350ml 水和己烷稀释，放置分层。分出水层，用 1.5ml 磷酸酸化。用乙酸乙酯提取，提取液浓缩，得 81.7g 含小量溶剂的化合物（Ⅲ），无需提纯，直接用于下步反应。

将上述得到的化合物（Ⅲ）溶于 300ml 二氯甲烷，加入 54g 二氧吡啶和 1.0g 对甲苯磺酸单水合物，搅拌 1h。反应液用碳酸氢钠水溶液洗，浓缩得 129g 粗品化合物（Ⅳ）。

11.8g 化合物（Ⅳ）溶于 40ml 乙醇，加入含 3.40g 叠氮钠的 20ml 水溶液，回流 2.5h。反应液减压浓缩，剩余物溶入水，用乙酸乙酯提取后，用磷酸酸化，再用乙酸乙酯提取。提取液水洗，干燥，浓缩得 10.4g 固体。该固体为化合物（Ⅴ）的吡咯醚。将该固体溶于丙酮水溶液，用浓盐酸酸化至 pH＝2，在室温下放置 2h。浓缩，用乙酸乙酯提取。提取液干燥，浓缩。剩余物用乙酸乙酯和己烷的混合溶剂重结晶，得 6.2g 化合物（Ⅴ），收率 85%，熔点 135～137℃。



977mg 化合物（Ⅴ）溶于 5ml 二甲基甲酰胺，在－20℃下加入 1.3ml 5.2 mol/L甲醇钠的甲醇溶液。在－20℃下，把该溶液加到 2.80g 化合物（Ⅵ）（其制备参见 Yoshioka M，et al. Tetrahedron Lett，1980，21：351～354）在 19ml 二甲基甲酰胺中的溶液。加毕，搅拌 2h。反应液倾入冰水，用乙酸乙酯提取。提取液水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩至干。剩余物用硅胶层析，得 3.7g 含小量溶剂的化合物（Ⅶ），收率几乎定量。

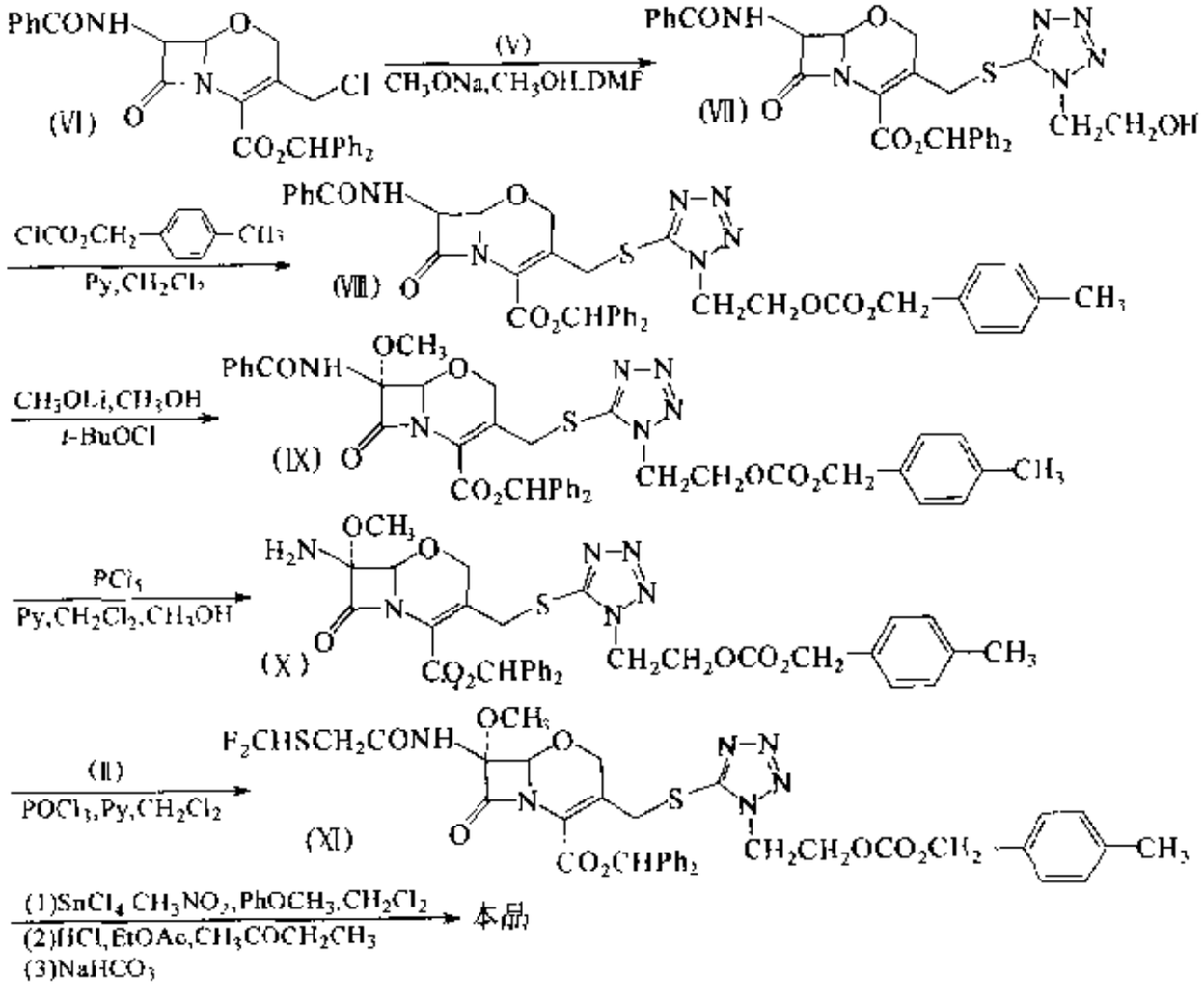
3.38g 化合物（Ⅵ）和 3.6ml 吡啶溶于 3ml 二氯甲烷，在－20℃下加入 3.4g 对甲基氯甲酸苄酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液，搅拌 5h。反应液倾入冷水，常规处理后用硅胶层析，得 3.2g 化合物（Ⅷ），收率 82.6%（以化合物（Ⅴ）计）。

1.0g 化合物（Ⅷ）溶于 10ml 二氯甲烷，冷至－55℃，依次和 192μl 次氯酸叔丁酯及 0.92ml 2mol/L 甲醇锂的甲醇溶液反应。形成的溶液搅拌 15min 后，加入 0.8ml 乙酸以终止反应。反应液倾入冰水，用乙酸乙酯提取。提取液常规处理后用硅胶层析，得 770mg 化合物（Ⅸ），收率 74%。

500mg化合物（Ⅸ）溶于10ml二氯甲烷，在冰浴冷却下，依次加入112μl吡啶和263mg五氯化磷。加毕，反应液升至室温，搅拌2.5h。冷至-20℃，加入5ml甲醇，在2~3℃下再搅拌3h。反应液倾入冷的碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取。提取液常规处理，得326mg化合物（Ⅹ）的结晶，收率75%，熔点135~138.5℃，该化合物对空气稍敏感。

1.0g化合物（Ⅹ）悬浮于二氯甲烷，在冰浴冷却下，加入0.52g吡啶和0.17g化合物（Ⅱ），冷至-15℃，缓慢加入0.25g三氯氧磷，所成溶液在17~-15℃下搅拌20min后，倾入冰水，用二氯甲烷提取。提取液用水洗3次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。剩余物用乙酸乙酯浸渍后得935mg化合物（Ⅺ）的结晶，收率83%，熔点80~82℃。

405mg化合物（Ⅺ）、2.5ml二氯甲烷和0.5ml硝基甲烷混合，在-30℃下加入0.11ml苯甲醚和0.17ml四氯化锡在2ml二氯甲烷中的溶液。在搅拌的3.5h中，缓慢升温至-10℃，倾入1mol/L盐酸、乙酸乙酯和甲乙酮的混合液中。分出的有机层和碳酸氢钠水溶液混合，水层用浓盐酸酸化，用乙酸乙酯和甲乙酮的混合液来提取。提取液用盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩。剩余物用丙酮和二氯甲烷结晶，得260mg结晶状的氟氧头孢，收率100%，熔点82.5~87.5℃。



**用途** 对各种革兰阳性和阴性菌均有极好的抗菌活性。用于金黄色葡萄菌、链球菌、大肠杆菌、流感杆菌等其它敏感菌所引起的败血症、心内膜炎、咽喉炎、急慢性支气管炎、慢性呼吸道疾病的继发感染、肺炎、胆道炎、胆囊炎、子宫内膜炎等。

**生产厂家** 日本盐野义公司开发，1988年上市。

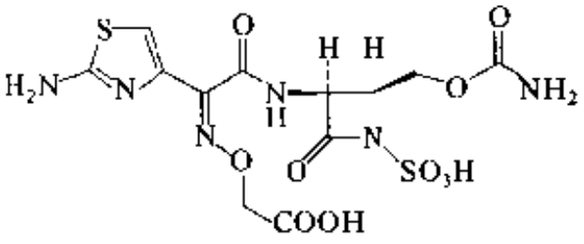
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4141; [2] Tsuji T, Sato H and Hamashima Y. Fluoromethylthiooxacephalosporins. US 4532233, 1985-07-30

## 01156 卡芦莫南 Carumonam [87638-04-8]

**其它名称** 学名：[2*S*-[2α,3α(*Z*)]]-[[[2-[[2-(氨基羰氧甲基)-4-氧代-1-磺基-3-吖丁啶基]氨基]-1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-氧代亚乙基]氨基]氧]乙酸；[2*S*-[2α,3α(*Z*)]]-[[[2-[[2-[[(Aminocarbonyl)oxy]methyl]-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl]amino]-1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-oxoethylidene]amino]oxy]acetic acid

别名：卡鲁莫南；Carumonam Sodium；AMA-1080；Ro-17-2301；Amasulin；Mobactam

**结构式**



**分子式** $C_{12}H_{14}N_6O_{10}S_2$

**相对分子质量** 466.41

**性状** 无色粉末。$[\alpha]_D^{26}$ −45°（*C*=1，二甲亚砜）。

**制法** 方法1：消旋化合物（Ⅰ）（50.2g，171mmol）和二（对甲苯酰基）-D-酒石酸（34.5g，86.1mmol）溶于128ml热乙腈。过滤，滤液于室温下放置过夜。过滤收集析出的结晶，用冷乙腈洗，并用乙腈重结晶，得光学活性的化合物(3S,4S-Ⅰ)和酒石酸所成的盐（1:1），为无色结晶，40.6g，收率70%，熔点166～169℃，$[\alpha]_D^{26}$ +70.1°(*C*=0.9,甲醇)。将该盐（17.8g，26.2mmol）悬浮于100ml水和200ml四氢呋喃的混合液中，在冰浴冷却和搅拌下，加入碳酸氢钠（6.6g，78.6mmol）和氯甲酸苄酯（5.4g，31.6mmol）。在冰浴冷却下搅拌1h，再在室温下搅拌1h。反应液减压浓缩后，再用200ml水和400ml乙酸乙酯稀释。分出有机层，水层用200ml乙酸乙酯提取。提取液和有机层合并，依次用5%碳酸氢钠水溶液、盐水、1mol/L盐酸和盐水洗，干燥。蒸发至干，固体剩余物用乙醚洗后，再用乙酸乙酯-己烷（1:1）重结晶。得无色结晶的化合物（Ⅱ），收率47%，熔点120～121℃，$[\alpha]_D^{23}$ +24.7°（*C*=1，氢仿）。

化合物（Ⅱ）（12.0g，30mmol）溶于500ml四氢呋喃，在冰浴冷却和搅拌下，加入硼氢化钠（2.65g，70mmol）在250ml水的溶液。加毕，在室

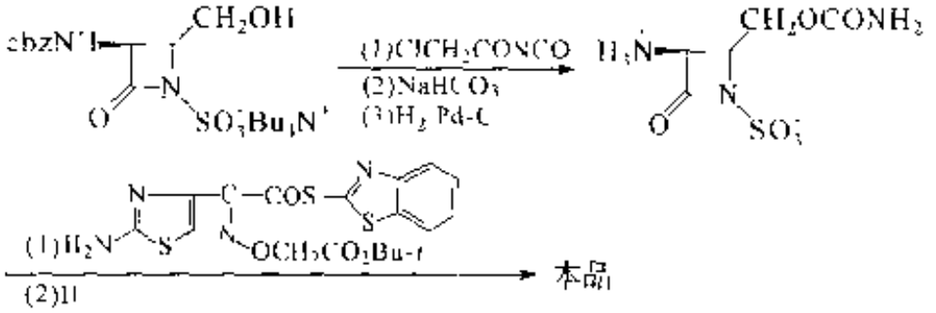
温下搅拌5h。减压蒸出四氢呋喃，浓缩液用水稀释。过滤收集产生的沉淀，水洗，乙酸乙酯重结晶。得化合物（Ⅱ），收率76%，熔点137～138℃，$[\alpha]_D^{23}$ +40.1°（C=1，甲醇）。

化合物（Ⅲ）（400mg，1mmol）溶于8ml二氯甲烷，在冰浴冷却和搅拌下，加入氯磺酰基异氰酸酯（0.09ml，1mmol），搅拌30min。再加入0.09ml氯磺酰基异氰酸酯，再搅拌10min。加入280mg亚硫酸钠在6ml水的溶液，在室温下搅拌1h。加入二氯甲烷稀释，分出有机层，用盐水洗，干燥。减压浓缩，剩余物用乙醚浸渍，过滤收集结晶。得化合物（Ⅳ），直接用于下步反应。将化合物（Ⅳ）（1.0mmol）、过二硫酸钾（1.4～4.0mmol）和磷酸一氢钾（1.3～2.0mmol）加入乙腈和水（2:1，30ml）的混合液中，在油浴（80～95℃）加热搅拌1～3h。减压蒸出乙腈，浓缩液用乙酸乙酯提取。提取液依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗，干燥。减压浓缩，剩余物柱层析或重结晶提纯。得无色针状结晶的化合物（Ⅴ），收率74%，熔点191～192℃，$[\alpha]_D^{23}$ -60.6°（C=1，甲醇）。

化合物（Ⅴ）（293mg，1mmol）溶于10ml二氧六烷，在搅拌下加入三氧化硫-吡啶复合物（477mg，3mmol），在室温下搅拌14h。蒸出溶剂，加入20ml水和20ml Dowex 50W（$Na^+$型），在室温下搅拌1h。过滤除去树脂，滤液减压浓缩。浓缩液用20ml Amberlite XAD-2层析，用配比缓慢变化乙醇水溶液（1%～10%）洗脱。洗脱液冻干后，得270mg无色粉末状的化合物（Ⅵ），收率64%，$[\alpha]_D^{23}$ +29.4°（C=0.7，水）。

化合物（Ⅵ）（422mg，1mmol）和422mg 10%钯-炭催化剂悬浮于10ml水和10ml四氢呋喃中，在室温下常压氢化1h。滤去催化剂，滤液用冰浴冷却，在搅拌下加入碳酸氢钠(202mg,2.4mmol)和2-(2-氯乙酰氨基噻唑-4-基)-(*Z*)-2-(4-硝基苄氧羰基甲氧基亚氨基)乙酰氯盐酸盐(614mg,1.2mmol)，搅拌30min。用1mol/L盐酸调pH值至5。减压浓缩至约30ml，再加入10ml四氢呋喃稀释，然后加入194mg N-甲基二硫代氨基甲酸钠，在室温下搅拌1h。再加入194mg N-甲基二硫代氨基甲酸钠，在室温下再搅拌1h。蒸出四氢呋喃，剩余溶液用乙醚洗后，减压浓缩。剩余物用200ml Amberlite XAD-2层析，用配比逐渐变化的乙醇水溶液（0～20%）洗脱。洗脱液冻干，得500mg淡黄色粉末状的化合物（Ⅶ），收率76%，$[\alpha]_D^{26}$ +10.1°（C=1，水）。

化合物(Ⅶ)(500mg,0.75mmol)、碳酸氢钠（71.4mg）和10%钯-炭催化剂(300mg)悬浮于20ml水和21ml四氢呋喃的混合液中，在室温下常压氢化1.5h。滤去催化剂，滤液减压浓缩后，用3mol/L盐酸（0.83ml）处理。然后用140ml Amberlite XAD-2层析，用配比逐渐变化的乙醇水溶液（0～5%）洗脱。洗脱液冻干后，得无色粉末。将该粉末悬浮于4.5ml水，在5℃下放置过夜。过滤收集



**用途**　单环 β-内酰胺类抗生素。抗菌谱和氨曲南相似，对革兰阴性菌有较高的抑菌活性，抗绿脓杆菌的作用较氨曲南和头孢他定稍差但比其它抗生素为好，对肺炎杆菌有高效，对庆大霉素和第三、四代头孢菌素耐药的细菌也有效。对各种细菌产生的 β-内酰胺酶非常稳定，对染色体或质粒介导的 β-内酰胺酶稳定。用于敏感菌所引起的败血症、慢性呼吸道感染、胆管炎、腹膜炎、慢性支气管炎、膀胱炎等。

**生产厂家**　日本武田药品工业公司开发，1988 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12:h: 1922；[2] 刘玉新，郭彦春，司久敏. 单环 β-内酰胺类抗生素的合成. 国外医药——抗生素分册，1995, 16(1): 13～18；[3] Matsuo T deceased, Ochiai M and Kishimoto S. US 4572801, 1986-02-25

## 第二节　大环内酯类抗生素

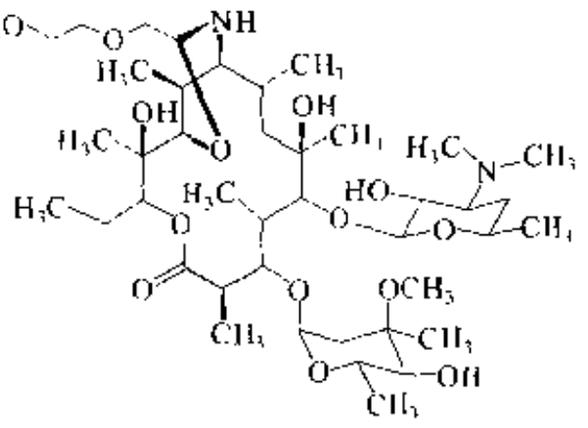
大环内酯类抗生素，都含有一个大内酯环，通常为 12～20 元环。在大环内酯类抗生素中，以红霉素类药物居多。它们都是在对红霉素进行结构改造而衍生出来的药物，均以 14 或 16 元环为共同的核心结构，也是目前研究较多的一类药物。其结构改造主要集中在 C-9 羰基，C-6、C-11 和 C-12 羟基，C-8 位取代的修饰。

### 01206　地红霉素　Dirithromycin　[62013-04-1]

**其它名称**　学名：[9S(*R*)]-9-去氧-11-脱氧-9,11-[亚氨[2-(2-甲氧基乙氧基)亚乙基]氧]红霉素；[9S(*R*)]-9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethylidene]oxy]erythromycin

别名：LY-237216；AS-E 136；Dynabac；Noriclan；Nortron；Valodin

**结构式**

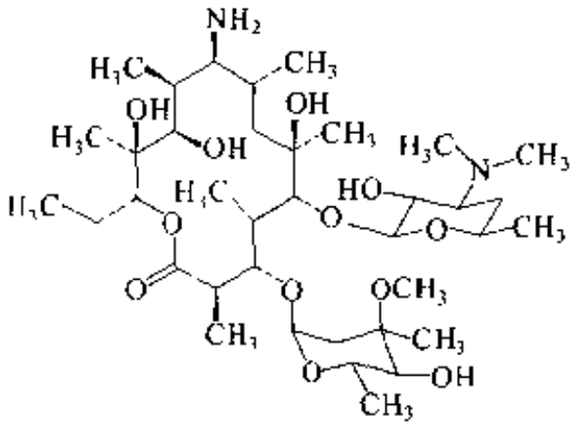


**分子式**　$C_{42}H_{78}N_2O_{14}$

**相对分子质量**　835.09

**性状** 从乙醇-水结晶，熔点 186～189℃（分解）。pKa9.0（66%二甲基氟化物水溶液）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（g/kg）：>1 皮下注射，>1 口服。

**制法** 下列化合物和 2-(2-甲氧基乙氧基）乙醛，在乙醇中于室温下搅拌 24h；或者和 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醛的甲缩醛或乙缩醛，在二氧六环-水中，Dowex 50W 存在下，在室温下搅拌 6h，均可得到地红霉素。




$CH_3OCH_2CH_2OCH_2CHO$,EtOH
或 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH(OR)_2$,二氧六环, $H_2O$
→ 本品

**用途** 红霉素类抗生素。

**生产厂家** 伯克和礼莱公司开发。

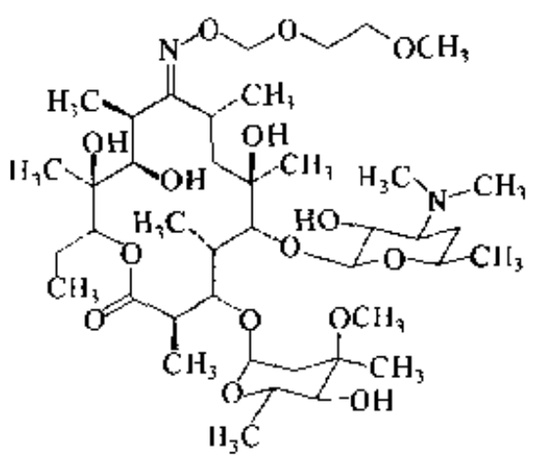
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 3418; [2] Maier R, Woltum E, Wetzel B, et al. Aldehyde-erythromycylamine condensation products. US 4048306, 1977-09-13

## 01207 罗红霉素 Roxithromycin [80214-83-1]

**其它名称** 学名：9-[*O*-(2-甲氧基乙氧基)甲肟]红霉素；9-[*O*-(2-Methoxyethoxy)methyloxime]erythromycin

别名：罗力得；Rulid；RU-965；RU-28965；Assoral；Claramid；Forilin；Overal；Rossitrol；Rotramin；Surlid

**结构式**

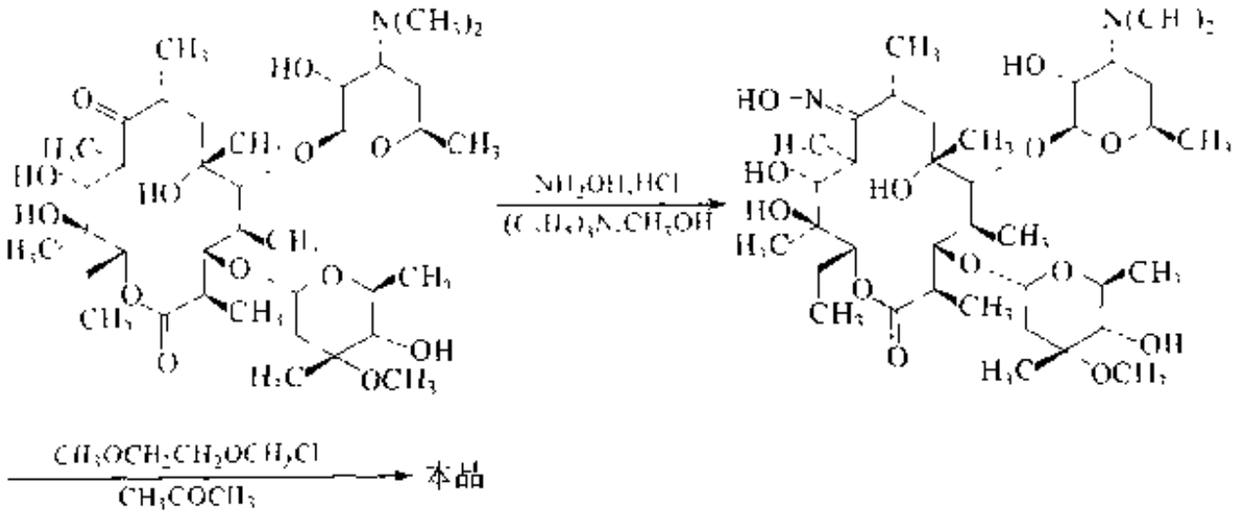



**分子式** $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$

**相对分子质量** 837.06

**性状** 白色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于乙醇或丙酮，较易溶于甲醇或乙醚，几不溶于水。$[\alpha]_D^{23}-77.5°+2°$（$C=0.45$，氯仿）。

**制法** 以红霉素为原料，和盐酸羟胺在三乙胺和甲醇中反应，生成肟，然后和甲氧基乙氧基甲基氯在丙酮中反应，即得罗红霉素。



**用途** 大环内酯类抗生素，为红霉素的衍生物，抗菌谱和红霉素相似，但作用比红霉素强 6 倍，生物利用率高。用于呼吸道感染，如肺炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性感染、非典型肺炎，及泌尿生殖系统感染，皮肤及软组织感染等，均有良好的治疗效果和耐受性，不良反应比红霉素小。

**生产厂家** 法国 Roussel Uclaf（罗塞尔·尤克拉夫）公司研制，1987 年 10 月在法国上市。东北第六制药厂。

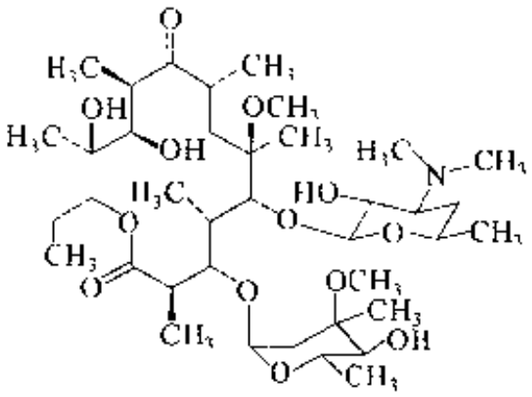
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8433; [2] 马舒冰. 红霉素衍生物的半合成及构效关系. 国外医药——抗生素分册，1996,17(1):33～37; [3] 王文梅. 红霉素的结构修饰. 中国医药工业杂志，1993,24(7):325 - 329; [4] Bran F G, Hunt E and Forrest A K. US 4921839, 1990-05-01

## 01208 克拉霉素 Clarithromycin [81103-11-9]

**其它名称** 学名：13-乙基-2,4,6,8,10,12-六甲基-6-*O*-甲基-11,12-二羟基-9-氧代-3-(3-羟基-4-二甲氧基-2,4,-二甲基四氢吡喃-6-基氧)-5-(3-羟基-4-二甲氨基-6-甲基四氢吡喃基-2-氧)十三烷内酯；13-Ethyl-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-6-*O*-methyl-11,12-dihydroxy-9-oxo-3-(3-hydroxy-4-methoxy-2,4-dimethyltetrahydropyran-6-yloxy)-5-(3-hydroxy-4-dimethylamino)-6-mrthyltetrahydropyran-2-yloxytridecanolide

别名：甲基红霉素；甲红霉素；克红霉素；6-*O*-Methylerythromycin; A-56268; TE-031; Biaxin; Clathromycin; Klacid; Klaricid; Macladin; Naxy; Veclam; Zeclar

**结构式**

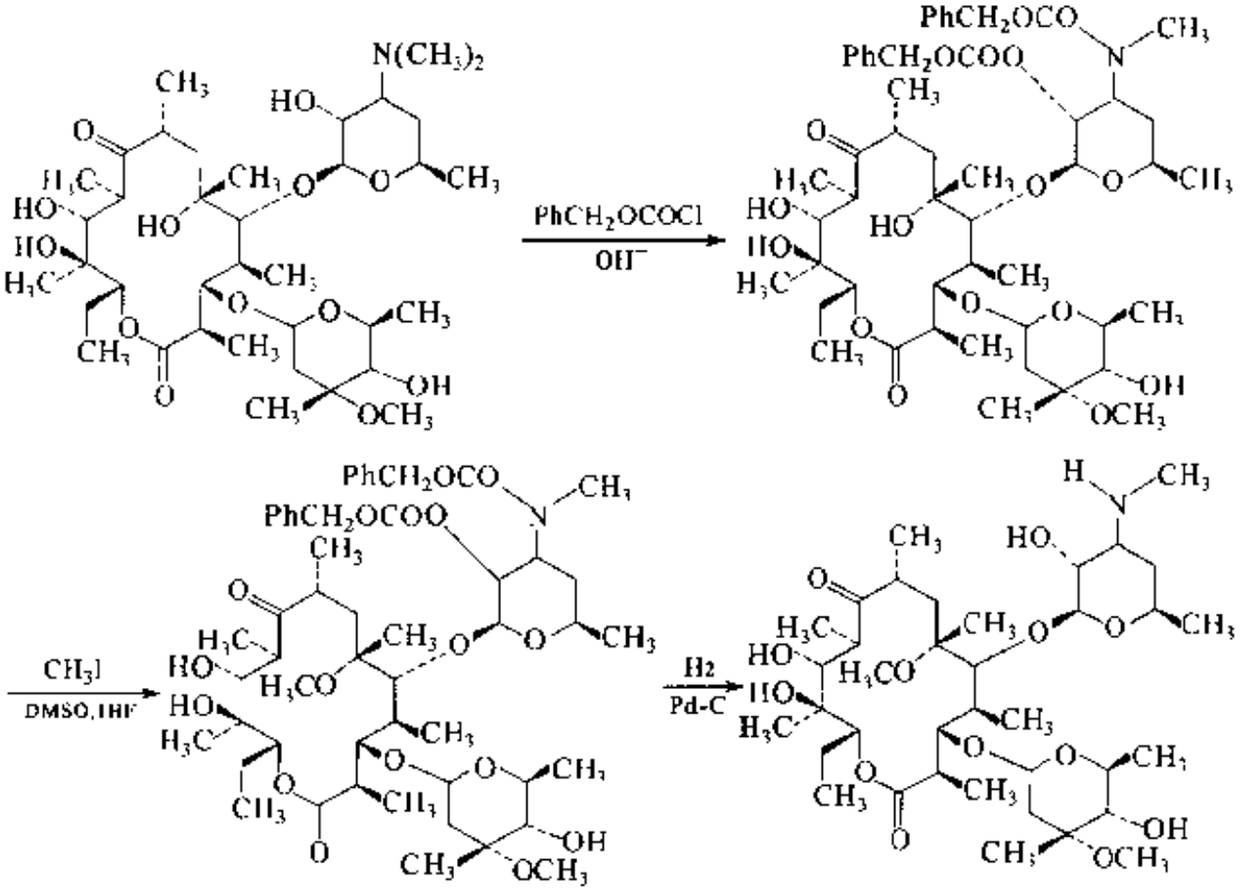


**分子式**　$C_{38}H_{69}NO_{13}$

**相对分子质量**　747.96

**性状**　白色结晶性粉末或无色针状结晶，无臭，味苦。较易溶于氯仿或丙酮，微溶于乙醇，乙醚或甲醇，几不溶于水。从氯仿-异丙醚(1∶2)得无色针状结晶，熔点 217～220℃（分解）；或从乙醇结晶，熔点 222～225℃。$[\alpha]_D^{24}$ −90.4°($C=1$，氯仿)。UV 最大吸收（氯仿）：288nm(ε27.9)。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：2740，2700，3470，2700 口服；1030，850，669，753 腹腔注射。

**制法**　以红霉素为原料，水解脱去氯基上的一个甲基，再和氯甲酸苄酯反应，对5位侧链四氢吡喃环上的羟基和氯基进行保护，然后在二甲亚砜和四氢呋喃中和碘甲烷反应，对6位上的羟基进行甲基化，再催化氢解脱去保护基，和甲醛反应对氨基进行羟甲基化，最后还原为甲基，即为克拉霉素。



$$\xrightarrow[H_2,Pd\text{-}C]{HCHO}$$ 本品

**规格** 按无水物计算，含不少于960μg和不大于1040μg的克拉霉素($C_{38}H_{69}NO_{13}$)；pH值应在7.5～10.0(1mg本品悬浮于500ml水和甲醇(19:1)的混合液中)；水分含量应不大于2.0%；炽灼残渣应不大于0.3%；重金属含量应不大于0.002%。

**用途** 大环内酯类抗生素，为红霉素的衍生物，把红霉素A的6位上的OH基改为$OCH_3$，即为克拉霉素。对革兰阳性菌和阴性菌、衣原体以及分枝杆菌有效，几乎能有效地抑制所有呼吸系统病原菌。对胃酸稳定，口服吸收好，血药浓度高，血半衰期长。其用途和红霉素相似，对呼吸道、泌尿道、皮肤、耳鼻喉科等多种感染有效。

**生产厂家** 日本大正制药株式会社于1984年开发研制，1991年上市。

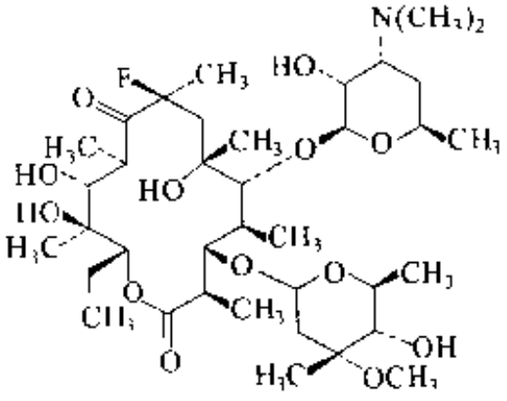
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 2400; [2] 马舒冰. 红霉素衍生物的半合成及构效关系. 国外医药—— 抗生素分册，1996,17(1):33～37； [3] 王文梅. 红霉素的结构修饰. 中国医药工业杂志，1993,24(7):325～329； [4] Morimoto S, et al. J Antibiot, 1984, 37:184； [5] Morimoto S, Takahashi Y, Watanabe Y and Omura S. Chemical modification of erythromycins. 1. Synthesis and antibacterial activity of 6-*O*-methylerythromycins A. J Antibiotics, 1990,43(2):187～189； [6] 美国药典. 23版：383

## 01209 氟红霉素 Flurithromycin [82664-20-8]

**其它名称** 学名：(8S)-8-氟红霉素A；(8S)-8-Fluoroerythromycin A

别名：Fluritromicina (sp)；Cl-932；P-0501-A

**结构式**



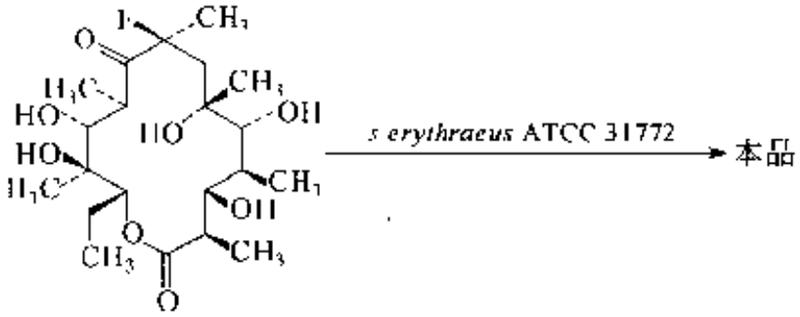
**分子式** $C_{37}H_{66}FNO_{13}$

**相对分子质量** 751.92

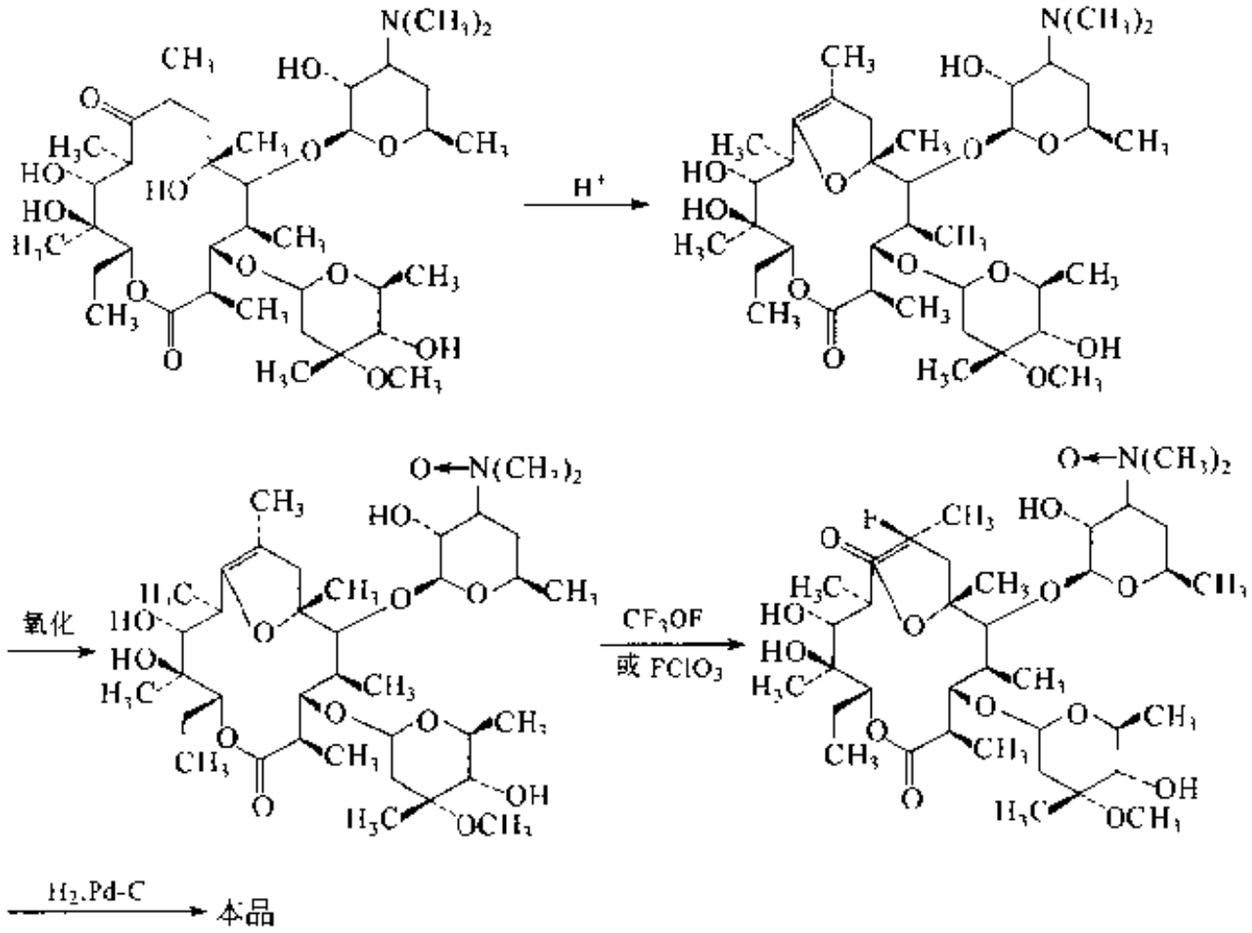
**性状** 从乙醇得棱状结晶，熔点183～184℃。$[\alpha]_D$ -54.9°。UV最大吸收：283nm(ε17.9)。

**制法** 方法1：用微生物(Streptomyces erythraeus, ATCC 31772)接种培养24h后，加入500μg/ml的(8S)-8-fluoroerythionolide A，继续培养96h，在120h后达到最大值。取2.1L培养液[其中加入了1.0g的(8S)-8-fluoroerythionolide A]，过滤。往滤液中加入等体积的10%硫酸锌水溶液和4%氢氧化钠水溶液。离心分离后，上层澄清溶液用pH值为9.8的乙酸乙酯来提取。提取液水洗，无水硫酸

钠干燥。减压蒸出乙酸乙酯，得 1.36g 剩余物。用分配柱层析来分离，得 0.35g 氟红霉素。用乙醇重结晶，得 0.230g 纯品，棱状结晶，熔点 183～184℃。




方法 2：红霉素在酸作用下脱水生成8,9-脱水红霉素-6,9-半缩酮衍生物，然后氧化为氧化叔胺化合物，再和二氟甲基次氟酸盐或氟代高氯酸反应，在 8 位引入氟，最后对 *N*-氧化物催化氢解，而得氟红霉素。




**用途**　大环内酯类抗生素。抗菌作用可和红霉素相比，较交沙霉素为优。抑制厌氧菌、梭状芽孢杆菌、脆性拟杆菌等特别有效。对酸比较稳定。最大的优点是对肝脏几乎没有毒性。

**生产厂家**　意大利 Pierrel 公司开发。

**参考资料**　[1] 马舒冰．红霉素衍生物的半合成及构效关系．国外医药——抗生素分册，1996,17(1):33～37;[2]王文梅．红霉素的结构修饰．中国医药工业杂志,1993,24(7):

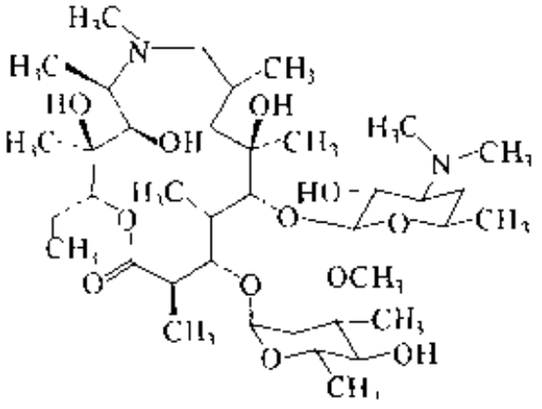
325～329；[3] Toscano L, Fioriello G, Spagnoli R, Cappelletti L and Zanuso G. New fluorinated erythromycins obtained by mutasynthesis. J Antibiotics, 1983, 36(11): 1439～1450

## 01210 阿奇霉素 Azithromycin [83905-01-5]

**其它名称** 学名：4″-表-9-脱氧-9a-甲基-9a-氮杂-9a-红霉素 A；4″-Epi-9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A

别名：阿齐红霉素；阿洋红霉素；CP-62993；XZ-450；Zithromax；Azitrocin；Sumamed；Trozocina；Zitromax

**结构式**

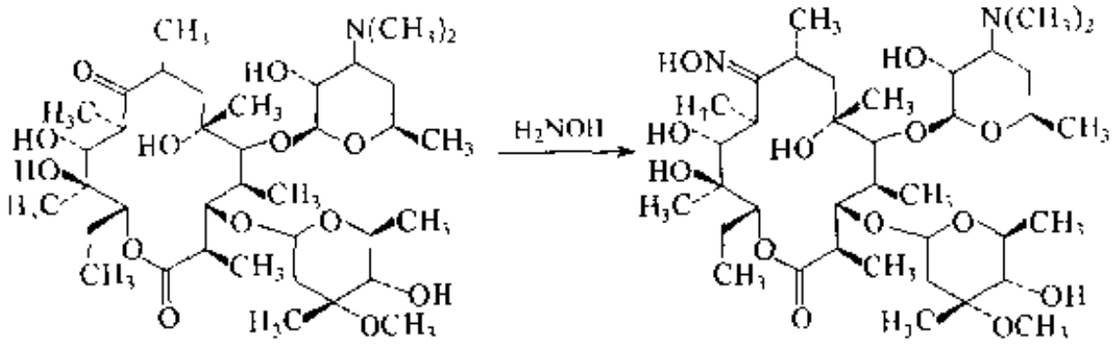


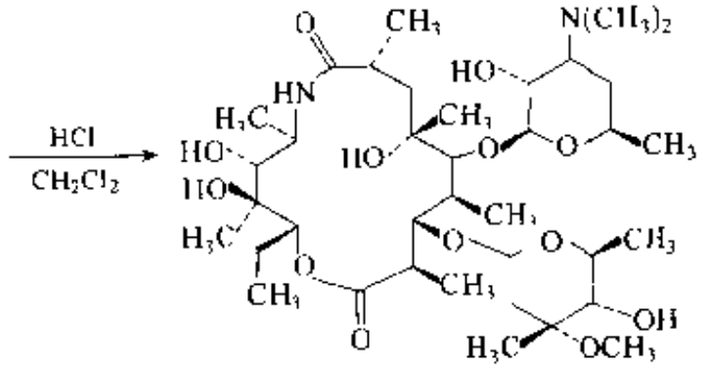
**分子式** $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

**相对分子质量** 749.00

**性状** 白色结晶，熔点 113～115℃，$[\alpha]_D^{20}-37°$（C=1，氯仿）。

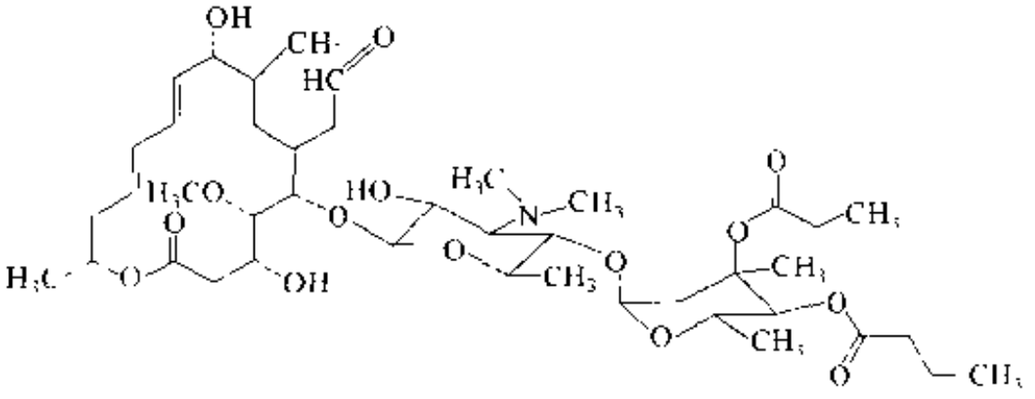
**制法** 以红霉素 A 为原料，经肟化后，在盐酸作用下进行 Beckmann 重排，再脱水、还原、甲基化可得阿奇霉素。



别名：杜晶白霉素 $A_4$；Turimycin $H_4$；Ricamycin；Rikamycin；M-19-Q；TMS-19Q；Rokital

**结构式**



**分子式** $C_{42}H_{69}NO_{15}$ **相对分子质量** 828.01

**性状** 白色至微黄色粉末，无臭，味苦。极易溶于甲醇、乙醇、乙醚、丙酮或乙酸乙酯，几不溶于水或正己烷。熔点 116℃。$[\alpha]_D^{25}-50°$（C=1，氯仿）；也有报道 $[\alpha]_D^{20}$ 71°（C=1.0，氯仿）。UV 最大吸收（乙醇）：232nm（ε28000）。

**制法** 以吉他霉素 $A_5$ 为原料。

10g 吉他霉素 $A_5$ 溶于 50ml 干燥1,2-二氯乙烷和 4.2ml 乙酸酐，在室温下搅拌 0.5h。将反应液加到 200ml 冰水中，用 7% 氨水调至 pH=10，再用50ml 1,2-二氯乙烷提取。提取液用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 10g 2′-*O*-乙酰吉他霉素 $A_5$（Ⅰ）粗品，收率 94.8%。

10g 2′-*O*-乙酰吉他霉素 $A_5$（Ⅰ）溶于 50ml 干燥的二氯乙烷中，加入 10g 三苄基胺和 6.6ml 三甲基氯硅烷，在 5～10℃下搅拌 15h。然后把反应液倾入 200ml 水中，用 7% 氨水调至 pH=9.5 后，用1,2-二氯乙烷提取。提取液水洗后，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，得 12.7g 2′-*O*-乙酰-3,9-二-*O*-三甲基硅吉他霉素 $A_5$（Ⅱ）粗品，收率 96.1%。

将上述（Ⅱ）的粗品溶于 50ml 干燥1,2-二氯乙烷，加入 31g 三苄胺，然后在冰浴冷却和搅拌下，滴加 11.25ml 丙酰氯，在 75℃下搅拌 20h。反应液倾入 200ml 水中，用氨水调至 pH 值为 9.5 后，用 100ml 1,2-二氯乙烷提取。提取液经无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，得 2′-*O*-乙酰-17,18-烯醇-18,3″-二-*O*-丙酰-3,9-二-*O*-三甲基硅吉他霉素 $A_5$（Ⅲ）和小量的 2′-*O*-乙酰-3″-*O*-丙酰-3,9-二-*O*-三甲基硅吉他霉素 $A_5$（Ⅳ）及大量三苄胺的混合物。无需分离，加入 495ml 甲醇和 55ml 8% 碳酸钾水溶液，在室温下搅拌 1h，得含 2′-*O*-乙酰-3″-*O*-丙酰-吉他霉素 $A_5$（Ⅴ）的溶液。用乙酸调至 pH=7.5，回流 20h，然后减压浓缩。剩余物溶于1,2-二氯乙烷，用 3% 氨水洗 1 次，再水洗 2 次，然后减压浓缩。剩余物溶于冷甲醇，过滤除去不溶的三苄胺。滤液减压浓缩，得 10.4g 罗他霉素粗品，收率 94.7%。将粗

**用途**　大环内酯类抗菌素，对革兰阳性菌、厌氧菌和支原体属等均有较强的抗菌活性。用于敏感菌所引起的各种感染，如肺炎、支原体性肺炎、外耳炎、中耳炎、牙周炎、副鼻窦炎、皮下脓肿、汗腺炎、喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、疖子、丹毒等。

**生产厂家**　日本东洋酿造公司开发，1986年上市。

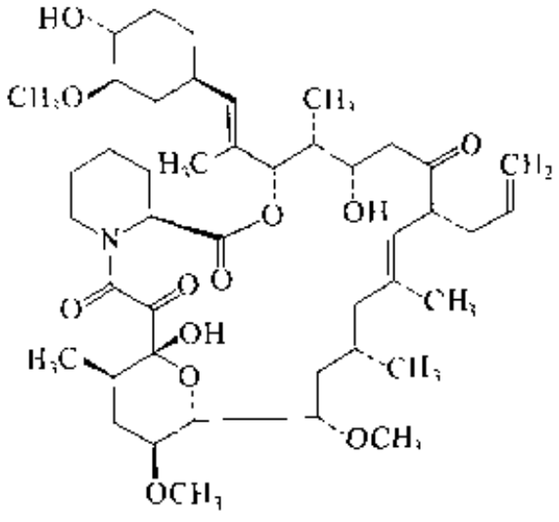
**参考资料**　[1] 王军编译　罗他霉素．国外医药——抗生素分册，1995,16(4):273～275；[2] Merck Index 12th: 8408；[3] Sakakibara H, Okekawa O, Fujiwara T, Otani M and Omura S. Acylderivatives of 16-membered macrolides I. Synthesis and biological properties of 3″-O-propionylleucomycin $A_5$ (TMS-19-Q). J Antibiot, 1981,34(8):1001～1010

## 01212　他克莫司　Tacrolimus　[104987-11-3]

**其它名称**　学名：[3*S*-[3*R**[*E*(1*S**,3*S**,4*S**)],4*S**,5*R**,8*S**,9*E*,12*R**,14*R**,15*S**,16*R**,18*S**,19*S**,26*aR**]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧-3*H*-吡啶并[2,1-*c*][1,4]氧杂氮杂环二十三烯-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-四酮；[3*S*-[3*R**[*E*(1*S**,3*S**,4*S**)],4*S**,5*R**,8*S**,9*E*,12*R**,14*R**,15*S**,16*R**,18*S**,19*S**,26*aR**]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-Hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tetrone

别名：藤毒素；富吉霉素；Fujimycin Prograf；FK-506；FR-900506

**结构式**



**分子式**　$C_{44}H_{69}NO_{12}$

**相对分子质量**　804.03

**性状**　单水合物：$C_{44}H_{69}NO_{12}\cdot H_2O$，从乙腈中得无色棱状结晶，熔点127～129℃。$[\alpha]_D^{23}$ −84.4°（*C*=1.02，氯仿）。溶于甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、

氯仿或乙醚，难溶于己烷或石油醚，不溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：＞200 腹腔注射，急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠（mg/kg）：57.0，23.6 静脉注射；134，194 口服。

**制法**　从 Streptomyces tsukubaensis 发酵得到。发酵过程如下：

将 100ml 种子液（含 1% 甘油，1% 玉米淀粉，0.5% 葡萄糖，1% 棉子粉，0.5% 玉米浸渍液和 0.2% 碳酸钙，pH－6.5）移入 500ml 瓶中，在 120℃ 下消毒 30min。接入一圈经斜面培养的 S. tsukubaensis No.9993 种子，在 30℃ 下培养 4 天。将该培养液移入装有 20L 相同种子液的、已于 120℃ 消毒过 30min 的 30L 发酵罐中，在 30℃ 下培养 2 天，鼓入空气 2L/min，搅拌 300r/min。将 16L 该培养液植入装有 1600L 发酵液（含 4.5% 可溶性淀粉，1% 玉米浸渍液，1% 干酵母，0.1% 碳酸钙和 0.1% Adekanol，pH－6.8）的、已在 120℃ 消毒过 30min 的 2000L 罐中，在 30℃、170r/min 搅拌和 1600L/min 的空气流下发酵4 天。

分离：1500L 发酵液用 25kg 硅藻土辅助下过滤。滤饼用 500L 丙酮提取。提取液和滤液（1350L）合并，通过装有 100L Diaion HP-20 非离子吸收树脂（Mitsubishi Chemical Industries Ltd，Japan 产品）的柱子。用 300L 水和 300L 50% 丙酮水溶液洗后，再用 75% 丙酮水溶液洗脱。洗脱液在减压下浓缩至约剩 300L 水溶液，再用 20L 乙酸乙酯提取 3 次。提取液合并，减压浓缩至剩油状物。该油状剩余物和 2 倍重量的酸性硅胶（special silica gelgrade 12，Fuji Oevision Co，Japan 产品）混合后，浸入乙酸乙酯中。蒸出溶剂，剩余的干燥粉末用 8L 同样的酸性硅胶柱层析，用 30L 正己烷、30L 正己烷和乙酸乙酯(4:1)混合液、30L 乙酸乙酯洗脱。收集含富吉霉素的洗脱液，减压浓缩，油状剩余物和 2 倍重量的酸性硅胶混合，浸入乙酸乙酯中。蒸出溶剂，产生的干燥粉末用 3.5L 酸性硅胶柱层析，用 10L 正己烷、10L 正己烷和乙酸乙酯（4:1）混合液、10L 乙酸乙酯洗脱。收集含富吉霉素的洗脱液，减压浓缩。得到的黄色油状剩余物溶于 300ml 正己烷和乙酸乙酯（1∶1）的混合液中，用 2L 硅胶（230～400μm，Merck Co.，Ltd.USA 产品）柱层析，用正己烷和乙酸乙酯（先 10L 1∶1，后 6L 1∶2）、6L 乙酸乙酯洗脱。收集含富吉霉素的洗脱液，减压浓缩，得到 34g 白色粉末状的富吉霉素。将其溶于乙腈，减压浓缩。浓缩液在 5℃ 放置过夜，得到 22.7g 棱状的结晶。再用乙腈重结晶，得到 13.6g 无色棱状结晶的纯的富吉霉素。

**用途**　大环内酯类抗生素。免疫抑制剂。作用机制和环孢菌素相同，主要是抑制白细胞介素-2 的合成。用于器官移植的排异反应。

**生产厂家**　日本藤泽药品公司开发，1993 年 6 月在日本首次上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 9200; [2] Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, anovel immunosuppressant isolated from a streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico chemical and biological characteristics. J Antibiot, 1987, 40(9): 1249-1255; [3] Grassberger M, Gerhard S and Theodor F. Substituted Azatricycloderivative und Metaboliten, ihre Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen. DE 3938754, 1990-05-31

## 第三节 氨基糖苷类抗生素

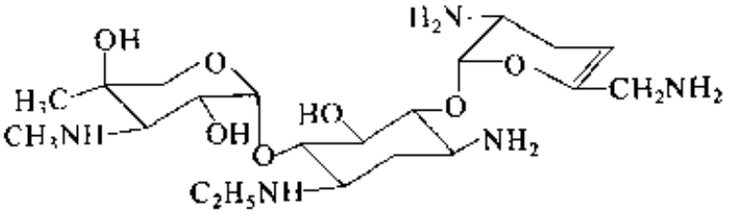
氨基糖苷类抗生素均以碱性多元环己醇为苷元，与氨基糖缩合而成的苷，它们的抗菌谱和化学性质都有共同之处。此类药物都有一定程度的耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞作用，因而抑制了它们的使用。近年来该类药物的研究进展不大。

### 01307 奈替米星 Netilmicin [56391-56-1]

**其它名称** 学名：*O*-3-脱氧-4-*C*-甲基-3-甲氨基-β-L-阿拉伯吡喃糖苷基-(1→6)-*O*-[2,6-二氨基-2,3,4,6-四脱氧-α-D-甘油糖-己-4-烯吡喃糖苷基-(1→4)]-2-脱氧-$N^1$-乙基-D-链霉胺；*O*-3-Deoxy-4-*C*-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)-*O*-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-glycero-hex-4-enopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-$N^1$-ethyl-D-streplamine

别名：乙基西梭霉素；乙基紫苏霉素；1-*N*-Ethylsisomicin; Sch-20569; Netromicine; Nettacin; Vectacin; Netillin; Netromycin; Certomycin; Zetamicin

**结构式**



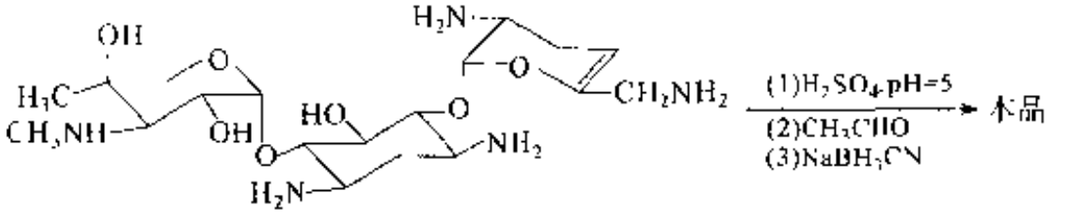

**分子式** $C_{21}H_{41}N_5O_7$ **相对分子质量** 475.59

**性状** $[\alpha]_D^{26}+164°$（*C*=3，水）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：40 静脉注射，125 腹腔注射，175 皮下注射。

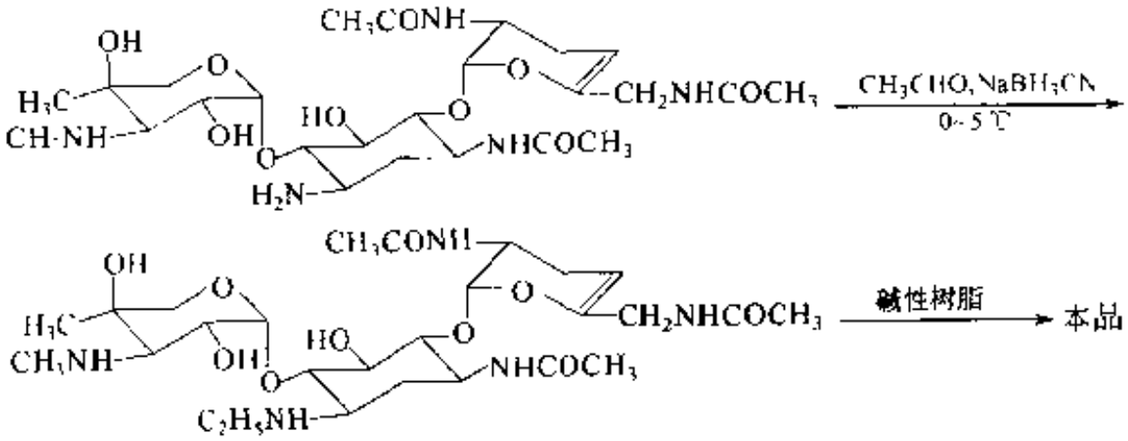
硫酸奈替米星（Netilmicin Sulfate）：$(C_{21}H_{41}N_5O_7)_2\cdot 5H_2SO_4$。[56391-57-2]。白色结晶性粉末，易溶于水，其水溶液较稳定。

**制法** 方法 1：发酵法，产生菌为 *Micromonospora inyoensis* 155OF-1G，由 N-乙基-α-去氧-D-链霉胺发酵，提纯而得。

方法 2：以西梭霉素为原料，调节 pH 值为 5，乙醛烷化再氰基氢硼化钠还原即得奈替米星。




方法 3：部分氨上乙酰化的西梭霉素，用乙醛和氰基硼氢化钠引入乙基后，经碱性树脂脱去乙酰基，即得奈替米星。




**规格** 硫酸奈替米星：按干燥品计算，每 1mg 含不少于 595μg 的奈替米星（$C_{21}H_{41}N_5O_7$）；pH 值应在 3.5～5.5（每 ml 含 40mg 的奈替米星）；100mg 本品在不低于 667Pa 的真空下，于 110℃加热 3h，其干燥失重应不大于 15.0%；炽灼残渣应不大于 1.0%。

**用途** 为氨基糖苷类抗生素西梭霉素的衍生物。抗菌谱和庆大霉素、妥布霉素、西梭霉素、丁胺卡那霉素相似，但对金黄色葡萄球菌、肠道细菌更为有效，抑制绿脓杆菌、普罗威斯登菌则稍差。其最大的优点是对听觉神经及肾脏的毒性比临床常用的氨基糖苷类抗生素为小，对耐庆大霉素的肠道细菌及绿脓杆菌有高效。用于呼吸系统感染、皮肤软组织感染、泌尿系统感染、创面感染、骨关节感染、产后感染、胃肠道及胆道感染、败血症等。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 6563; [2] Boxer D L, Brambilia R, Davies D H, Mallams A K, McCombie S W, Morton J B, Reichert P and Vernay H F. Semisynthetic aminoglycoside antibacterials. Part 9. Synthesis of novel 1-and 3-substituted and 1-and 3-epi-substituted derivatives of sisomicin and gentamicin from the 1-and 3-oxo-derivatives. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1981. 2168～2185; [3] 美国药典. 23 版: 1080

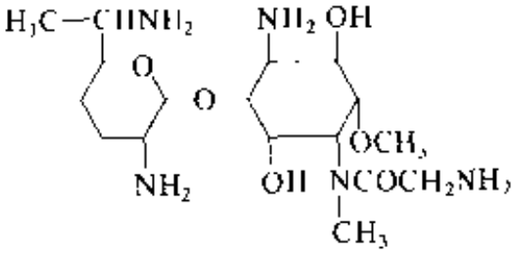
## 01308 阿司米星 Astromicin [55779-06-1]

**其它名称** 学名：4-氨基-1-(2-氨基-*N*-甲基乙酰氨基)-1,4-二脱氧-3-*O*-(2,6-二氨基-2,3,4,6,7,-五脱氧-β-L-来苏糖型-庚吡喃糖苷基)-6-*O*-甲基-L-手性-肌醇；4-Amino-1-(2-amino-*N*-methylacetamido)-1,4-dideoxy-3-*O*-(2,6-

diamino-2,3,4.6,7-pentadeoxy-β-L-lyxo-heptopyranosyl)-6-O-methyl-L-chiro-inositol

别名：福提霉素 A；武夷霉素；强壮霉素；FortimicinA；Abbott-44747；XK-70-1

**结构式**



**分子式** $C_{17}H_{35}N_5O_6$

**相对分子质量** 405.49

**性状** 白色无定形粉末，熔点＞200℃（分解）。$[\alpha]_D^{23}$ +87.5°（$C$=0.1，水）。不溶于水及低级醇，不溶于有机溶剂。

硫酸福提霉素 A（Fortmicin A Sulfate）：$C_{17}H_{35}N_5O_6 \cdot 2H_2SO_4$。白色或微黄白色结晶性粉末或块状物，无臭。极易溶于水，较难溶于乙二醇，几不溶于甲醇，乙醇或乙醚。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：380 静脉注射，400 皮下注射。

**制法** 以 *Micromonospora olivoasterospora* MK-70（ATCC 21819 或 FERM-P No.1560）为菌种。过程如下：

一、种子制备

（1）在 50ml 大试管中，放入 10ml 种子液，其组成为 0.1% 葡萄糖、0.5% 胨、0.5% 酵母萃和 0.1% 碳酸钙（灭菌前 pH 值为 7.5）。植入一圈菌种，在 30℃ 下培养 5d。

（2）在 250ml 锥形瓶中，放入 30ml 第二种子液（组成同前）。植入 10ml 第一种子培养液，在 30℃ 下振荡培养 2d。

（3）在 2L 装有分流板的锥形瓶中，放入 300ml 第三种子液（组成同前）。植入 30ml 第二种子培养液，在 30℃ 下振荡培养 2d。

（4）在 30L 玻璃缸发酵罐中，装入 15L 种子液（组成同前）。植入 1.5L 第三种子培养液（相当于 5 瓶的量），在充气（15L/min）和搅拌（350r/min）下，于 37℃ 进行培养 2d。

二、发酵

在 300L 发酵罐中，装入 150L 主发酵液。主发酵液的组成为 4% 可溶性淀粉、2% 大豆粉、1% 玉米浸液、0.05% $K_2HPO_4$、0.05% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$、0.03% KCl 和 0.1% $CaCO_3$（灭菌前 pH 值为 7.5）。植入 15L 第四种子培养液，在充气（80L/min）和搅拌（150r/min）下，于 37℃ 培养 4d。

三、提取和精制

（1）发酵结束后，发酵液用浓硫酸调 pH 值至 2.5，搅拌 30min。加入约 7kg 助滤剂（Radiolite No. 600，日本 Showa Kagaku Kogyo Co, Ltd），过滤除去微生

物饱。滤液用 6mol/L 氢氧化钠调 pH 值至 7.5。

(2) 通入装有 20L 阳离子交换树脂（Amberlite IRC-50，铵型）的柱子，丢弃流出液，活性物质吸附在树脂上。用水洗柱子后，再用 1mol/L 氨水洗脱。收集含活性物质的洗脱液，减压浓缩至约 1L。

(3) 上述浓缩液通过装有 500ml 阴离子交换树脂（Dowex 1×2，OH 型）的柱子，用约 2L 水洗脱，以移去杂质，并将活性物质洗脱。收集含活性物质的洗脱液，减压浓缩至约 100ml。

(4) 将上述浓缩液通过装有 50ml 活性炭粉末的柱子。活性物质吸附在活性炭上。先用水洗，并丢弃。用 0.1mol/L 硫酸将活性物质洗脱。收集含活性物质的洗脱液。

(5) 将上述得到的洗脱液通过装有 Dowex 44（OH 型）的柱子，然后用水将活性物质洗脱。收集含活性物质的洗脱液，浓缩至约 50ml。

(6) 将浓缩液冻干，得到 32g 含福提霉素 A 的粗品粉末。该粗品的活性为 575 单位/mg（每 1mg 纯品相当于 1000 单位）。

(7) 10g 该粗品用 500ml 硅胶玻璃柱进行层析，洗脱液为氯仿、异丙醇和 17%氨水（体积比为 2:1:1）的混合液，流出速度为 50ml/h。先洗脱出的是福提霉素 B，然后是福提霉素 A。收集含福提霉素 A 的流出液，减压浓缩至完全移去溶剂。

(8) 浓缩液溶入小量水，冻干后得 1.8g 纯福提霉素 A，其活性为 970 单位/mg。

**用途** 氨基糖苷类抗生素，广谱，对革兰阴性杆菌，如变形杆菌、沙雷杆菌、大肠杆菌、金葡菌、克雷白杆菌等有良好的抗菌作用，且和其它氨基糖苷类抗生素无交叉耐药性。用于敏感菌所致的支气管炎、肺炎、肾盂肾炎、腹膜炎、膀胱炎等。

**生产厂家** 硫酸盐：日本协和发酵公司开发，1985 年 7 月上市。

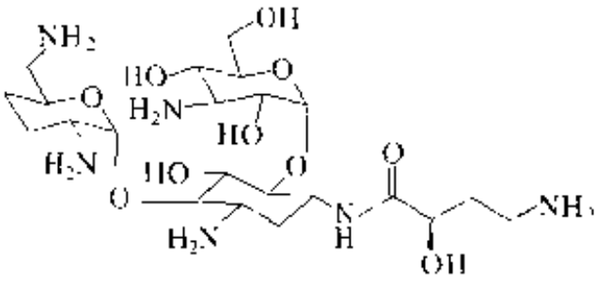
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4276; [2] Nara T, Takasawa S, Okachi R, et al. Rortimicin A. US 3976768, 1976-08-24

## 01309 阿贝卡星 Arbekacin [51025-85-5]

**其它名称** 学名：(S)-O-3-氨基-3-脱氧-α-D-葡糖吡喃糖基-(1→6)-O-[2,6-二氨基-2,3,4,6-四脱氧-α-D-叠-六吡喃糖基-(1→4)-]-$N^1$-(L-氨基-2-羟基-1-氧代丁基)-2-脱氧-D-链霉胺；(S)-O-3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-]-$N^1$-(4-amino-2-hydroxy-1-oxobutyl)-2-deoxy-D-streptamine

**别名**：AHB-DKB；HABA-DKB；HBK；1665-RB；Habekacin

**结构式**



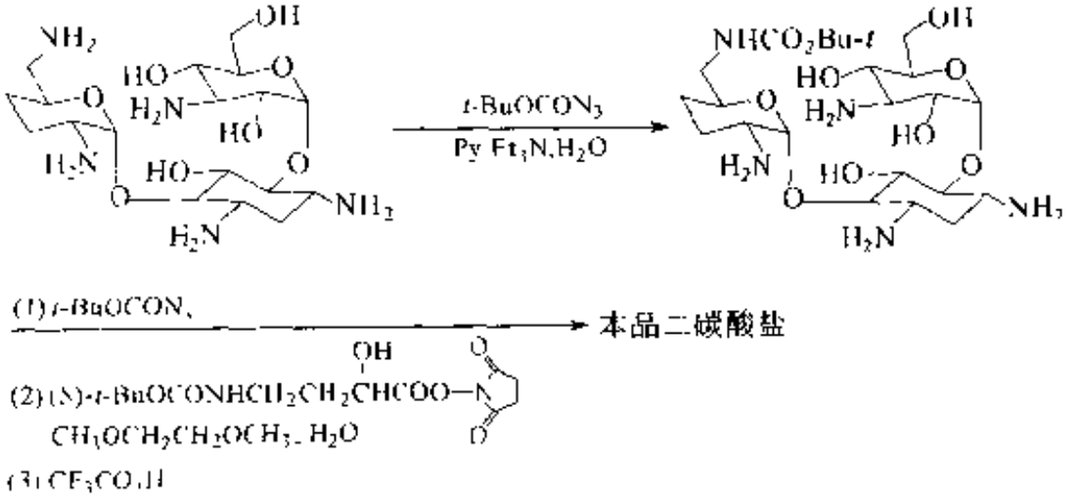
**分子式** $C_{22}H_{44}N_6O_{10}$

**相对分子质量** 552.63

**性状** 二碳酸阿贝卡星（Arbekacin Dicarbonate）：$C_{22}H_{44}N_6O_{10}\cdot 2H_2CO_3$。无色结晶性粉，熔点178℃（分解）。$[\alpha]_D^{24}$ 86.8°（$C=0.77$，水）。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：>150 静脉注射。

**制法** 3′,4′-二脱氧卡那霉素B和等当量的叔丁氧羰基叠氮化物，在水、吡啶和三乙胺（10:10:1）的混合溶液中，在室温下反应18h。然后用Amberlite CG50（$NH_4^+$）柱层析，得6′-*N*-叔丁氧羰基-3′,4′-二脱氧卡那霉素B，收率49%，熔点136~140℃（分解），$[\alpha]_D^{26}$ +112°（$C=1.0$，水）。同时回收36%未反应的3′,4′-二脱氧卡那霉素B。

6′-*N*-叔丁氧羰基-3′,4′-二脱氧卡那霉素B（1.1g，2.0mmol）和叔丁氧羰基叠氮化物（320mg，2.2mmol）在和上述相同的条件下反应，得到1.41g黄色粉末。不用提纯，溶于20ml水和10ml二甲氧基乙烷，用(S)-4-叔丁氧羰基氨基-2-羟基丁酸（*N*-羟基丁二酰亚胺）酯（696mg，2.2mmol）在10ml二甲氧基乙烷中的溶液，在室温下酰化20h。和10ml 90%三氟乙酸在室温下反应40min，移去叔丁氧羰基。反应液浓缩至干，用Amberlite CG50（$NH_4^+$）柱层析，用水和0.5mol/L氨水洗脱后，再用0.75mol/L氨水将产物洗脱，得162mg二碳酸阿贝卡星，收率12%，熔点178℃（分解），$[\alpha]_D^{24}$ +87°（$C=0.77$，水）。




**用途** 对卡那霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素耐药菌有强的抗菌活力。用于敏感菌引起的败血症、肺炎等。

**生产厂家**　日本明治制果公司开发，1991年上市。

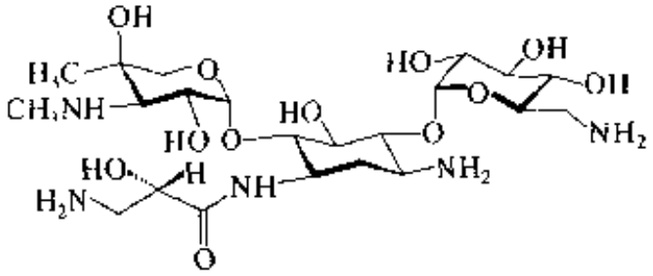
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 809; [2] Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, Maeda K and Umezawa H. Syntheses of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and-3′,4′-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J Antibiot, 1973,26(7):412-415

## 01310　异帕米星　Isepamicin　[58152-03-7]

**其它名称**　学名：(+)-氧-6-氨基-6-脱氧-α-D-葡糖吡喃基-(1→4)-氧-[3-脱氧-4-碳-甲基-3-甲基氨基-β-阿吡喃糖基-(1→6)]-2-脱氧-$N^1$-[(S)-异丝氨酸基]-D-链霉胺；(S)-O-6-Amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyrano-syl-(1→6)]-$N^1$-(3-amino-2-hydroxy-1-oxopropyl)-2-deoxy-D-streptamine

别名：HAPA-B；Sch-21420；Exacin；Isepacin

**结构式**



**分子式**　$C_{22}H_{43}N_5O_{12}$　　**相对分子质量**　569.61

**性状**　硫酸异帕米星（Isepamicin Sulfate）：$C_{22}H_{43}N_5O_{12}\cdot xH_2SO_4$（$x\leqslant 2$）。[67814-76-0]。$[\alpha]_D^{26}+110.9°$（C=1，水中成为水合物）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：3312，3320，3451，3392 皮下注射；234，236，489，476 静脉注射；全部>5000 口服。

**制法**　以庆大霉素 B 为原料。

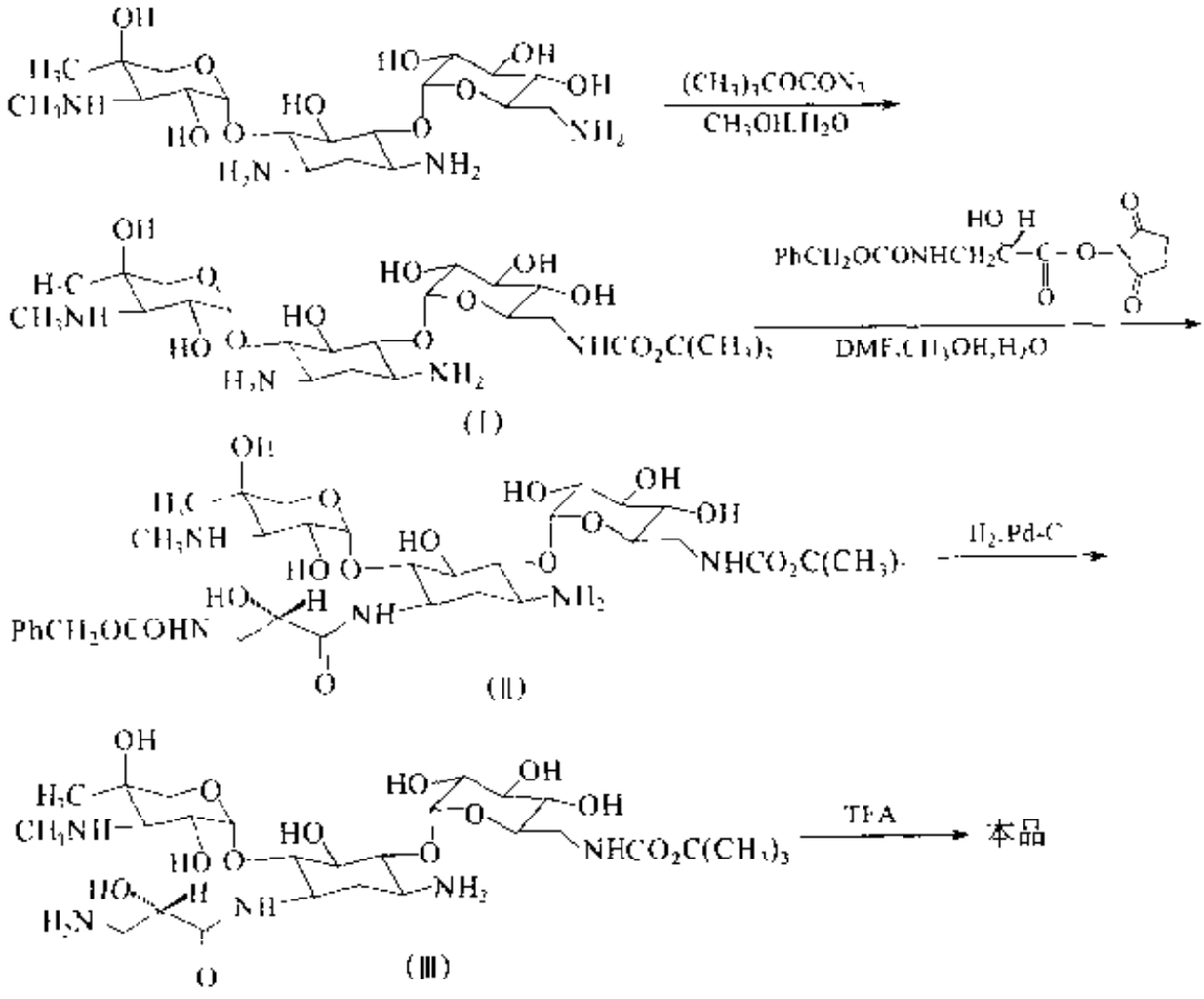
庆大霉素 B（1g，2.07mmol）溶于 30ml 50%甲醇水溶液中，在 5℃和搅拌下，滴加叔丁氧羰基叠氮化物（0.297g，2.26mmol）。加毕，再加入 0.186ml 三乙胺，在室温下搅拌 18h。减压浓缩至干，剩余物用硅胶柱（100g，60～200μm）层析，用氯仿、甲醇和氢氧化铵（2:1:1）洗脱。得 0.36g 6′-N-叔丁氧羰基庆大霉素 B（Ⅰ），收率 30%。

化合物（Ⅰ）(2.34g，4.02mmol)溶于 10ml 水，加入 30ml 甲醇，冷至 5℃。滴加 N-(S-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基丙酰氧基）-丁二酰亚胺（2.6g，7.75mmol）在 12ml 二甲基甲酰胺中的溶液。加毕，在 5℃下反应 5h。反应液减压浓缩至干，剩余物用 250g 硅胶层析，氯仿-甲醇-氢氧化铵（30:10:1）洗脱。得 0.913g 化合物（Ⅱ）。

化合物（Ⅱ）在甲醇和水的混合液中，5%钯-炭催化下，在 0.35MPa 氢化

3h，过滤除去催化剂，滤液浓缩至干，用硅胶层析，以氯仿、甲醇和氢化铵的混合液洗脱，得化合物（Ⅲ）。

化合物（Ⅱ）和三氟乙酸反应后，加入过量的乙醚以产生沉淀，过滤收集该沉淀，用乙醚洗，再用硅胶柱层析，用氯仿-甲醇-氢氧化铵（1∶1.5∶1）洗脱，得0.352g异帕米星，按常法可转化为硫酸异帕米星。




**用途**　半合成氨基糖苷类抗生素，每日用药一次，对人安全性大。用于金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌等敏感菌引起的败血症、慢性支气管炎、支气管扩张症感染、肺炎、腹膜炎等。

**生产厂家**　Schering-Plough公司开发，1988年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5121;　[2] Nagabhushan T L, Cooper A B, Tsai H, Daniels P J L and Miller G H. The syntheses and biological properties of 1-N-(S-4-amino-2-hydroxybutyryl)gentamicin B and 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B. J Antibiot, 1978,31(7):681-687

## 第四节　多肽多烯类抗生素

多肽类抗生素是由多种氨基酸经肽键缩合而成的一类抗生素。按其化学结

溶剂。

替考拉宁 $A_2$-1（Teicoplanin $A_2$-1）：白色无定形粉末，在 220℃ 变黑，255℃ 分解。

替考拉宁 $A_2$-2（Teicoplanin $A_2$-2）：白色无定形粉末，在 210℃ 变黑，250℃ 分解。

替考拉宁 $A_2$-3（Teicoplanin $A_2$-3）：白色无定形粉末，在 210℃ 变黑，250℃ 分解。

替考拉宁 $A_2$-4（Teicoplanin $A_2$-4）：白色无定形粉末，在 210℃ 变黑，250℃ 分解。

替考拉宁 $A_2$-5（Teicoplanin $A_2$-5）：白色无定形粉末，在 210℃ 变黑，250℃ 分解。

**制法**　由 *Actinoplans teichomycetics* nov. sp.（ATCC31121）产生的糖肽抗生素复合物，可分为 $TA_1$ 和 $TA_2$，其中 $TA_2$ 又可分离为 $TA_2$-1～$TA_2$-5 五种成分。采用的培养基是葡萄糖、棉子饼粉、麦芽提取物、酵母膏等，进行常规发酵，发酵单位为 900U/ml。按下法得到的粗品可用柱层析来精制，用 Sephadex LH 柱层析，洗脱液：丙醇-醋酸乙酯-2mol/L 氨水（10∶7∶7）。

Teicoplanin 菌丝滤饼

$$\xrightarrow[\substack{(2)\ CH_2COCH_3\text{-}H_2O\\(3)\ 真空浓缩}]{(1)\ pH=5} 浓缩液 \xrightarrow[(2)\ 丁醇提取]{(1)\ pH=3.5} \xrightarrow{真空浓缩\ 至1/20的体积} \xrightarrow{沉淀} 粗品$$

$$滤液 \xrightarrow[(2)\ 1/20体积的丁醇提取]{(1)\ 调pH=3.8，加NaCl} 丁醇提取液 \xrightarrow[\substack{(2)\ 水洗，pH=3.5\\(3)\ 浓缩至原体积的1/5}]{(1)\ 真空浓缩至原体积的1/20} 沉淀（粗品）$$

各个组分的分离。10g T-$A_2$ 溶于 1L 0.2% 甲酸铵-乙腈（9∶1）的混合液中，用 1mol/L 氢氧化钠调至 pH=7.5。将该溶液通过装有 500g 硅烷化的硅胶柱子，然后用总共 10L、含 10% 乙腈逐渐到含 20% 乙腈的 0.2% 甲酸铵溶液来洗脱。将有相似 HPLC 谱图的组分合并，减压蒸出有机溶剂。剩余的水溶液通过装有 10g 硅烷化硅胶的柱子，用蒸馏水将甲酸铵洗脱，然后用 50% 乙腈水溶液洗脱。流出液浓缩至小体积，在浓缩中可加些丁醇使水容易蒸出。往浓缩液中加入 1∶1 的丙酮-乙醚混合液，使产生沉淀。如此可得到 410mg 的纯 T-$A_2$-1 和 770mg 的纯 T-$A_2$-2。

而 T-$A_2$-3 以和 T-$A_2$-2（1∶1）的混合物的形式得到，用 HPLC 的半制备柱来提纯，条件如下：用 Whatman Partisil ODS M9 10/50 柱子；流动相为 0.2% 甲酸铵水溶液-乙腈（76∶24）；流速为 4.5ml/min；254nm 紫外检测；20mg 试样溶于 1ml 流动相。含纯 T-$A_2$-2 和 T-$A_2$-3 的流出液分别合并，和上述方法相似去盐和沉淀，得 510mg 纯 T-$A_2$-2 和 520mg 纯 T-$A_2$-3。以按此同样的方式分离从第 1 次层析中得到的约 1g T-$A_2$-4 和 T-$A_2$-5（1∶1）的混合物，得 350mg 纯 T-$A_2$-4 和

300mg 纯 T-$A_2$-5。

**用途** 糖肽类抗生素，结构和万古霉素相似，作用范围相仿。可抑制革兰阳性需氧菌或厌氧菌，并具有杀菌作用，耐受性好，毒性较低，对肾功能无损。用于革兰阳性菌引起的各种感染。

**生产厂家** 意大利 Lepetit 公司研制，由 Lepetit 和 Merrel Dow 1988 年 6 月共同上市。

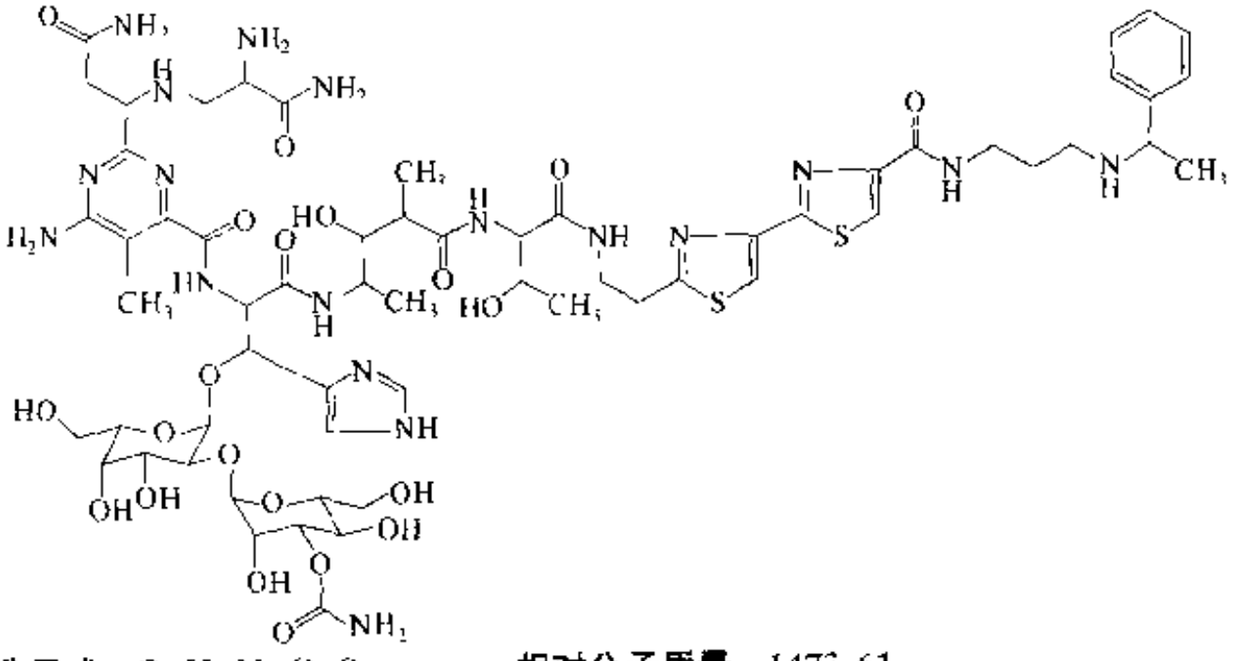
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 9269; [2] Borghi A, Coronelli C, Faniuolo L, Allievi G, Pallanza R and Gallo G G. Teichomycins, new antibiotics from actinoplanes teichomyceticus nov. SP. IV. Separation and characterization of the components of teichomycin (tecoplanin). J Antibiot, 1984,37(6):615 - 620

## 01408 培洛霉素 Peplomycin [68247-85-8]

**其它名称** 学名：(S)-$N^1$-(1-苯基乙基)博莱霉素 $A_2'$-b; (S)-$N^1$-(1-Phenylethyl) bleomycine $A_2'$-b

别名：苯乙丙双胺博莱霉素；匹来霉素；派来霉素；NK-631；PEP；PLM；PEP-Bleomycin；Pepleocine；Pepleomycin；Peplocin；Pepreomycin；Pelomecin Sulfate；Pepleo Injection

**结构式**

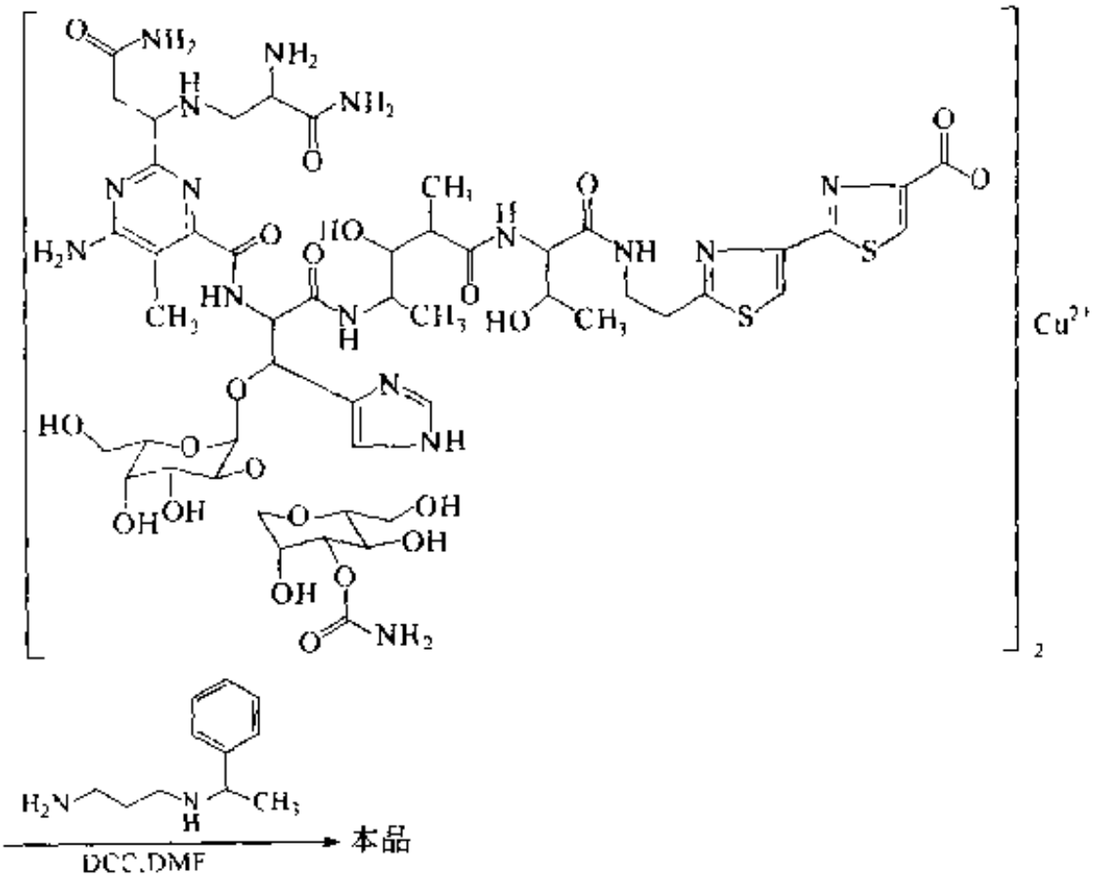


**分子式** $C_{61}H_{88}N_{18}O_{21}S_2$ **相对分子质量** 1473.61

**性状** 硫酸培洛霉素 (Peplomycin Sulfate)：$C_{61}H_{88}N_{18}O_{21}S_2 \cdot H_2SO_4$，[70384-29-1]，淡黄色无定形粉末，熔点 196～198℃。有吸湿性。对自然光不稳定。溶于水、甲醇、乙酸、二甲亚砜或二甲基甲酰胺，微溶于二氧六环，不溶于乙酸乙酯、丙酮、乙醚或苯。在密封容器中，37℃可稳定 3 个月，50℃可稳定 6 个星期，室温可稳定 30 个月。$[\alpha]_{436}^{25}$ -2.0° (C=1，水)。pKa 2.9、4.8、7.4，

9.0。急性毒性 $LD_{50}$ 雄大鼠、雄小鼠、雌小鼠（mg/kg）：234，88，80 皮下注射；208，85，77 腹腔注射；245，51，45 静脉注射。

**制法**　方法 1：合成法。下列博来霉素的游离酸的铜盐和 *N*-（1-苯基乙基）丙二胺在二甲基甲酰胺中，在环已基碳化二亚胺存在下反应，可得培洛霉素。




方法 2：发酵法。往轮枝链霉菌（*Streptomyces verticillus*）ATCC15003 菌株的发酵液中，加入 *N*-(1-苯基乙基)丙二胺，进行发酵培养。培养液的滤液以 Amberlite IRC-50（$H^+$ 型）离子交换树脂进一步纯化，得到培洛霉素。

**用途**　抗肿瘤抗生素。临床用于治疗鳞癌，如头部鳞癌、舌癌、口底癌、颊粘膜癌、皮肤鳞癌、恶性淋巴瘤等，对肺癌、前列腺癌和恶性黑色素瘤也有一定疗效。

**参考资料**　[1] 李宗锴，李电东. 抗肿瘤抗生素培洛霉素的研究概况. 国外医药——抗生素分册，1996,17(4):293~299；[2] Merck Index 12th: 7286；[3] Umezawa H, Maeda K, Takita T, et al. Novel process for producing antibities bleomycin. US 3846400, 1974-11-05

## 第五节　利福霉素类抗生素

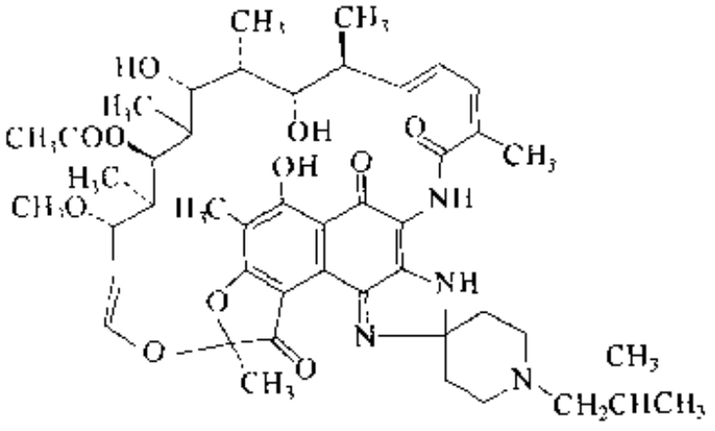
利福霉素类抗生素为脂肪链跨接芳核的结构，是一类广谱的抗生素。此类药物多为由对利福霉素分子中芳香核部分的结构进行改造而得到的化合物。

## 01502 利福布汀 Rifabutin [72559-06-9]

**其它名称** 学名：4-脱氧-3,4-[2-螺(*N*-异丁基-4-哌啶基)]-(1*H*)-咪唑并-(2,5-双氢)利福霉素 S; 4-Deoxo-3,4-[2-spiro(*N*-isobutyl-4-piperidyl)]-(1*H*)-imidazo-(2,5-dihydro)rifamycin S

别名：利福布丁；螺哌啶利福霉素 S; LM-427; Ansatipine; Mycobutin

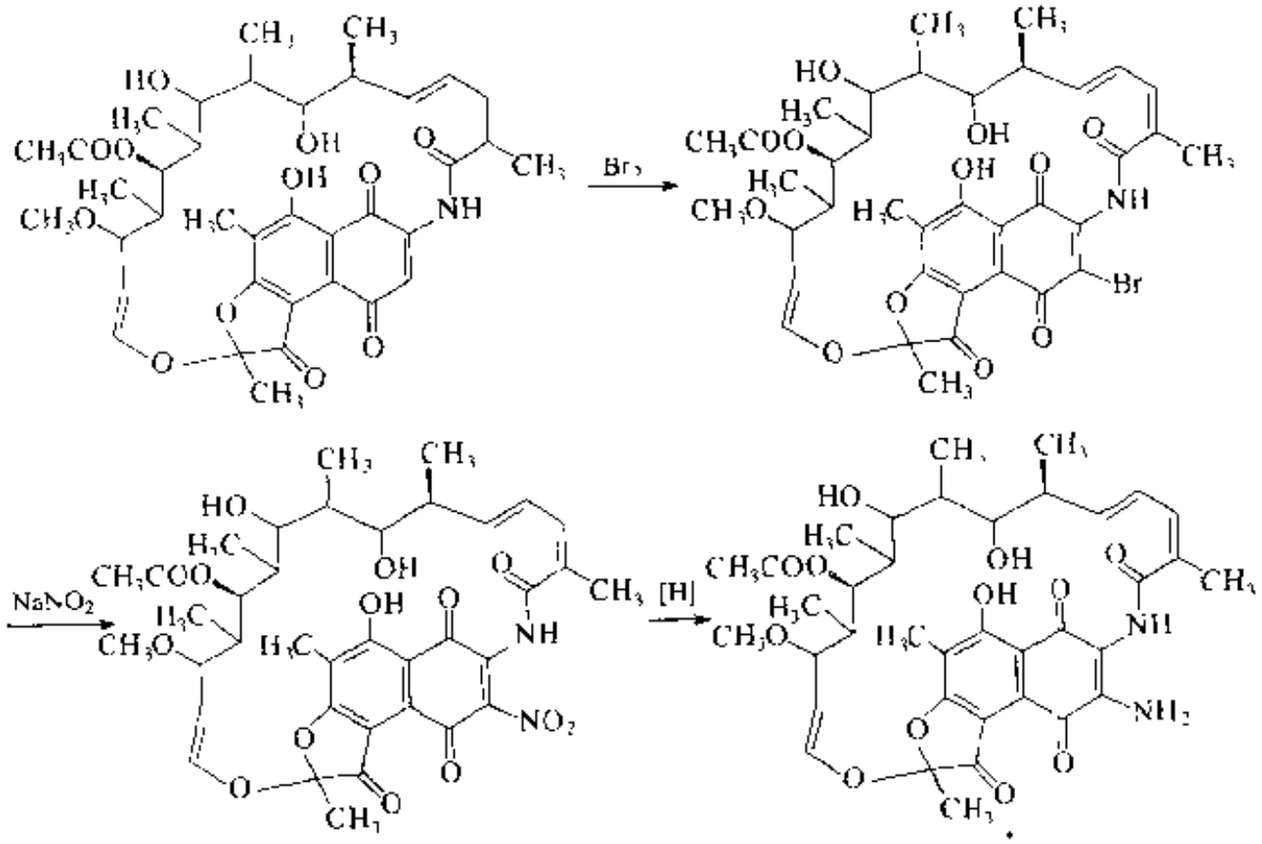
**结构式**

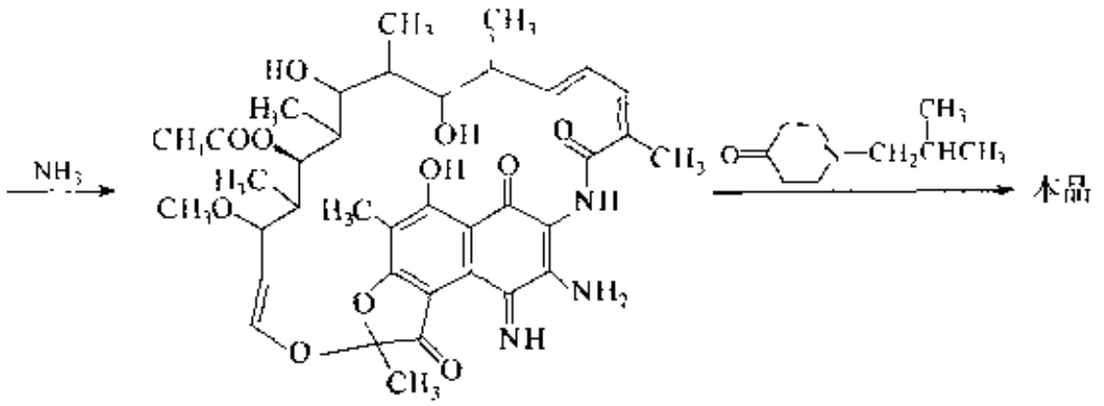


**分子式** $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$ **相对分子质量** 847.02

**性状** 紫红色结晶性粉末。极易溶于氯仿，溶于甲醇，微溶于乙醇，极微溶于水。UV 最大吸收(甲醇)：493,315,274,238nm。

**制法** 以1,4-二氢利福霉素 S 为原料，经溴化，亚硝基取代，氢化，氨化，再和 *N*-异丁基哌啶酮反应，即可得到利福布汀。






**用途**　利福霉素衍生物，有抗利福平耐药结核菌株的作用。所需浓度仅为利福平的1/40。毒性小于利福平。日本将其用于非典型结核菌感染的治疗。对耐药麻风病也有效。预防艾滋病人鸟结核分枝杆菌感染。

**生产厂家**　意大利 Farmitalia Carlo Erba 公司 1981 年开发，1991 年 11 月上市。

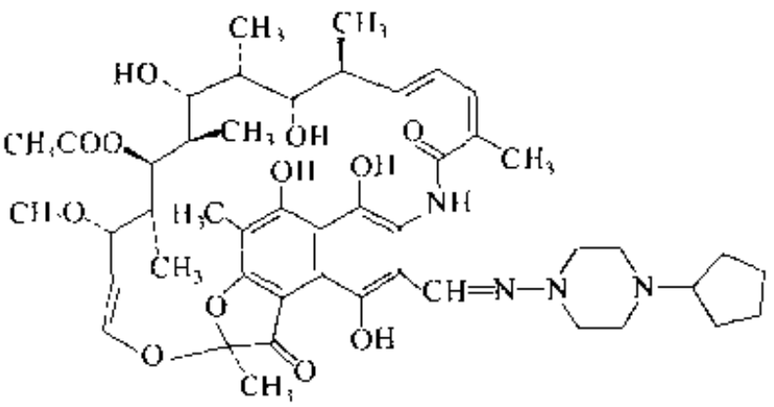
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8380; [2] Marsili L, Rossetti V and Pasqualucci C. Rifamycin compounds. US 4219478, 1980-08-26; [3] Marsili L, Rossetti Vand Pasqualucci C. Rifamycin compounds. GB 1603127, 1981-11-18

## 01503　利福喷汀　Rifapentine　[61379-65-5]

**其它名称**　学名：3-[4-环戊基-1-哌嗪基-亚氨基甲基]利福霉素；3-[[(4-Cyclopentyl-1-piperazinyl)imino]methyl]rifamycin

别名：利福喷丁；MDL-473；DL-473；R-773

**结构式**

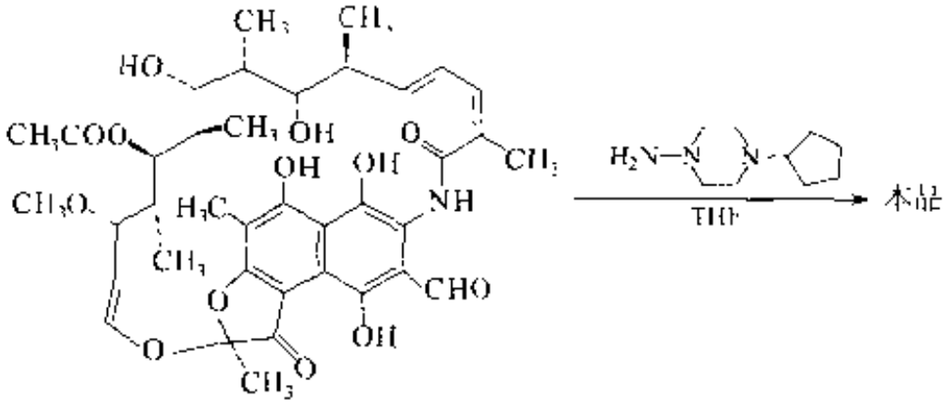


**分子式**　$C_{47}H_{64}N_4O_{12}$　　**相对分子质量**　877.04

**性状**　从乙酸乙酯结晶，熔点 179 ~ 180℃。UV 最大吸收：475，334nm（ε15200，26700）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：>2000 口服，750 腹腔注射。也有报道急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：3300 口服，710 腹腔注射。

**制法**　0.01mol 的 3-醛基利福霉素 SV 溶于四氢呋喃，在室温下加入 0.011mol 的 1-氨基-4-环戊基哌嗪。反应用薄层跟踪，至原料点消失，约需 30min。蒸去溶剂，剩余物用乙酸乙酯重结晶，得利福喷汀，收率 55%，熔

点 179～180℃。



**用途** 新型半合成长效利福霉素类抗生素。用于结核病、麻风病、急性肺部感染、化脓性皮肤病等的治疗。

**生产厂家** Merrell Dow 公司开发，1988 年上市。

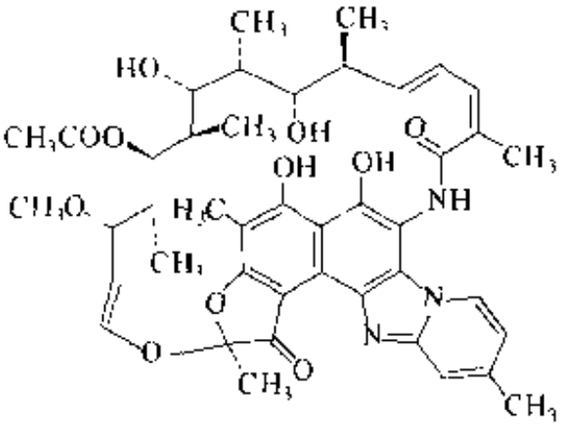
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8385; [2] Cricchio R and Arioli V. Piperazinylimino rifamycins. US 4002752, 1977-01-11

## 01504 利福昔明 Rifaximin [80621-81-4]

**其它名称** 学名：4-脱氧-4′-甲基吡啶并[1′,2′-1,2]咪唑并[5,4-*c*]利福霉素 SV；4-Deoxy-4′-methylpyrido[1′,2′-1,2]imidazo[5,4-*c*]rifamycin SV

别名：Rifaxidin；L-105；L-105SV；*α*-081785；Fatroximin；Normix；Rifacol

**结构式**



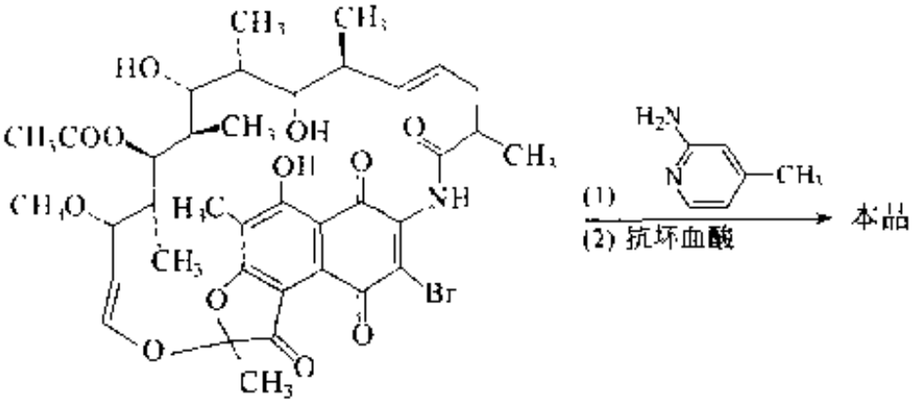
**分子式** $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

**相对分子质量** 785.89

**性状** 橙红色粉末。溶于乙醇、乙酸乙酯、氯仿或甲苯，不溶于水。熔点 200～205℃（分解）。UV 最大吸收：232，260，292，320，370，450nm（$E_{1cm}^{1\%}$489，339．295，216，119，159）。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：＞2000 口服。

**制法** 以 3-溴利福霉素 S 为原料。1mmol 3-溴利福霉素 S 和 2mmol 2-氨基-4-甲基吡啶在 20ml 氯仿中，在室温（20～25℃）下搅拌 2h。加入 5ml 氯仿，用 30ml 0.1mol/L 盐酸洗 2 次，再用水洗 2 次，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，剩余物

溶于 20ml 甲醇，加入 3ml 25% L（+）-抗坏血酸水溶液，在室温下搅拌 15min。加入 50ml 氯仿，水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。剩余物用 40g 硅胶柱层析，用氯仿-甲醇（95:5～90:10）洗脱。用乙醇-水重结晶，得利福昔明，收率 85%。




**用途**　肠道抗生素，作用强，抗菌谱广。用于革兰阳性和阴性菌、需氧及厌氧细菌所致的急、慢性肠道感染、腹泻综合症、肠道菌群改变所致腹泻、术前及术后肠道预防用药、血氨过多、门静脉系统脑炎、肝昏迷等。

**生产厂家**　意大利 Alfa Farmaceutici 公司开发，1987 年上市。

**参考资料**　[1] Brufanil M, Cellai L, Marchi E and Segre A. The synthesis of 4-deoxypyrido [1′,2′-1,2]imidazo[5,4-c]rifamycin SV derivatives. J Antibiot, 1984,37(12):1611～1622；[2] Merck Index 12th: 8386

## 第六节　其它抗生素

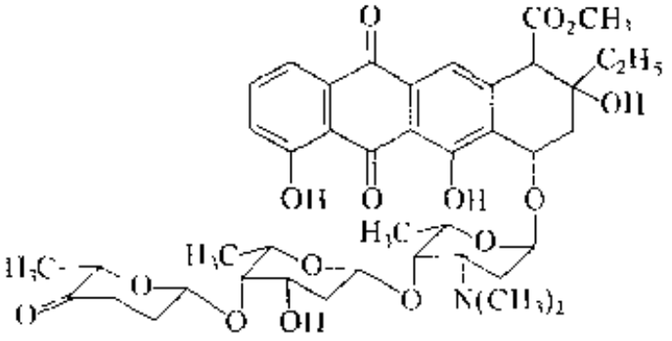
包括上述分类以外的抗生素。

### 01602　阿柔比星　Aclarubicin　[57576-44-0]

**其它名称**　学名：[1*R*-(1α,2β,4β)]-2-乙基-1,2,3,4,6,11-六氢-2,5,7-三羟基-6,11-二氧代-4-[[2,3,6-三脱氧-4-*O*-[2,6-二脱氧-4-*O*-[(2*R*-反式)-四氢-6-甲基-5-氧代-2*H*-吡喃-2-基]-α-L-来苏-吡喃己糖基]-3-二甲氨基-α-L-来苏-吡喃己糖基]氧]-1-并四苯甲酸甲酯；[1*R*-(1α,2β,4β)]-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,7-trihydroxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-tri-deoxy-4-*O*-[2,6-dideoxy-4-*O*-[(2*R*-*trans*)-tetrahydro-6-methyl-5-oxo-2*H*-pyran-2-yl]-α-L-lyxo-hexopyranosyl]-3-dimethylamino-α-L-lyxo hexopyranosyl]oxy]-1-naphthacenecarb oxylic acid methyl ester

别名：阿克拉霉素 A；安乐霉素；Aclacinomycin A；MA 144A1；NSC-208734；Jaclacin；Aclarubicin Hydrochloride；Aclacin；Aclacinon；Aclaplastin

**结构式**



**分子式** $C_{42}H_{53}NO_{15}$ **相对分子质量** 811.88

**性状** 从氯仿-己烷得黄色结晶性粉末，熔点 151～153℃（分解）。$[\alpha]_D^{24}$ 11.5°（C=1，二氯甲烷）。溶于氯仿或乙酸乙酯，不溶于正己烷、乙醚或石油醚。UV 最大吸收（甲醇）：229.5，259，289.5，431nm（$E_{1cm}^{1\%}$550，326，135，161）；（0.1mol/L 盐酸盐）：229.5，258.5，290，431nm（$E_{1cm}^{1\%}$571，338，130，161）；（0.1mol/L 氢氧化钠）：239，287，523nm（$E_{1cm}^{1\%}$450，113，127）。

**制法** 发酵制取，产生菌为 *Streptomyces galilacus*。先准备含有下列物质的水溶液：1%的土豆粉，1%的葡萄糖，1.5%的 Prorich，0.1%的 $KH_2PO_4$，0.1%的 $K_2HPO_4$，0.1%的 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$，0.3%的 NaCl，0.15%的复合矿物质和 0.05%的硅酮（KM75），该水溶液的 pH 值为 7.0。复合矿物质的成分为：2.8g 的 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$，0.4g 的 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$，3.2g 的 $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 和 0.8g 的 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 溶于 500ml 水中。

100ml 上述水溶液在 500ml 的接有 *Streptomyces galilaeus* MA 144-M1 菌种的震荡瓶中，于 120℃ 消毒 15min，在生复振荡器中，于 28℃进行 48h 的培养，得到种子液。上述 10L 的消毒液放入 20L 的不锈钢发酵罐中，用 200ml 的种子液接种。在搅拌（240r/min）和充气（5L/min）及 28℃下，发酵 32h。调至 pH=4.5，和硅藻土吸附剂混合，过滤。该发酵液的滤液和滤饼分别处理。滤饼悬浮于丙酮（3L/kg 湿滤饼），搅拌 2h 后过滤，滤饼再用丙酮提取 1 次，如此得到的提取液减压浓缩至 1/10 体积。发酵液的滤液调至 pH=6.8，用 1/3 体积的乙酸乙酯提取 2 次，提取液减压浓缩至 1/10 体积。得到的 20g 油状物和 20g 硅酸混合，用硅酸柱进行层析，先以 1:1 的苯-丙酮洗脱，该洗脱液废弃，然后以 1:3:0 和 1:3:0.3 的苯-丙酮-甲醇洗脱，收集，减压浓缩至干。剩下的 11.5g 粗品溶于小量乙酸乙酯，再如上进行硅酸柱层析，开始的 1:1 和 2:1 的苯-丙酮洗脱液废弃。以 1:3 和 1:5 的苯-丙酮将阿克拉霉素 B 洗脱，然后以 1:5:0.5 和 1:5:1 的苯-丙酮-甲醇将阿柔比星洗脱。洗脱液用无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干，得到 4.8g 阿柔比星（阿克拉霉素 A）和 3.5g 阿克拉霉素 B 的粗品。

2.0g 阿柔比星粗品溶于小量氯仿，用 30g 硅胶进行柱层析，先用氯仿和含

1.5%甲醇的氯仿溶液将杂质洗脱后，再用含2%甲醇的氯仿溶液将阿柔比星洗脱。洗脱液减压浓缩至干，得到53mg黄色粉末的阿柔比星，熔点129～135℃。

**用途**　第二代蒽环类抗肿瘤抗生素，为细胞周期非特异性药，能抑制DNA、RNA蛋白质的生物合成。有较强的抗癌活性并可口服给药，对心脏的毒性远低于阿霉素，并无明显的免疫抑制和骨髓抑制作用。临床用其盐酸盐，对急性白血病有高度缓解作用，对子宫体癌、肝癌、胃肠道癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤等均有效。

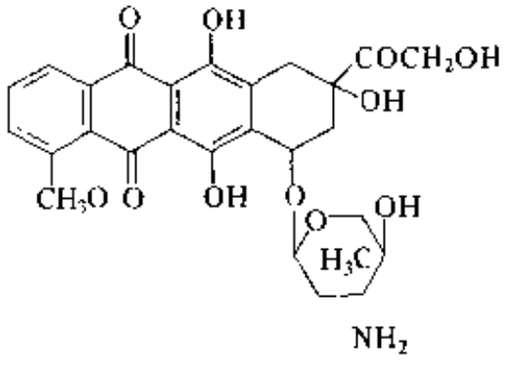
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 115; [2] Umezawa H, Takeuchi T, Hamada M, et al. Antibiotics aclacinomycins A and B. US 3988315, 1976-10-26

## 01603　表柔比星　Epirubicin　[56420-45-2]

**其它名称**　学名：10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-阿式-己吡喃糖基)氧]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-8-(羟乙酰基)-甲氧基-(8S-*cis*)-并四苯-5,12-二酮；(8S-*cis*)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-arabinohexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphthacene-dione

别名：表阿霉素；Epirubicina；4′-epi-Adriamycin；4′-epi-Doxorubicin；Pidorubicin；4′-epi-DX；IMI-28；Farmorubicin；Pharmorubicin

**结构式**

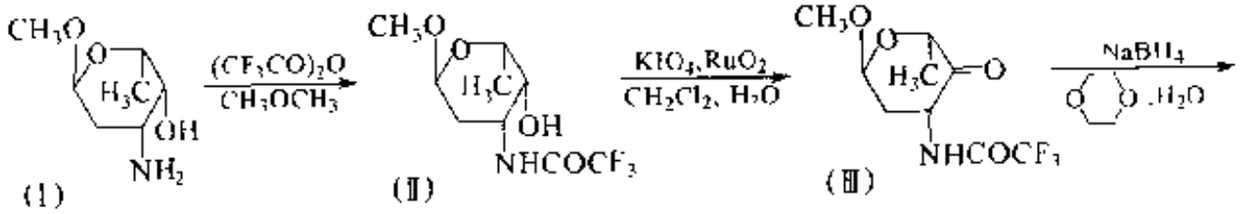


**分子式**　$C_{27}H_{29}NO_{11}$

**相对分子质量**　543.53

**性状**　盐酸表柔比星（Epirubicin Hydrochloride）：$C_{27}H_{29}NO_{11}\cdot HCl$。[56390-09-1]。橘红色结晶，熔点185℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}+274°$（$C=0.01$，甲醇）。溶液应避光保存。

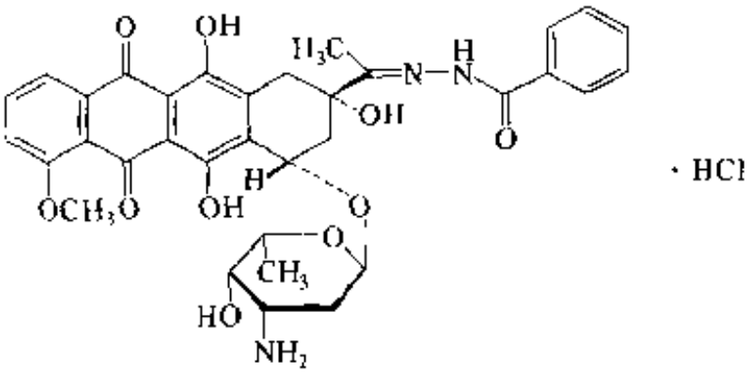
**制法**　化合物（Ⅰ）经三氟乙酸酐N-酰化，以对氨基进行保护，得到化合物（Ⅱ）。再氧化为酮（Ⅲ），然后还原为醇（Ⅳ）。在酸作用下去除醚键，再经三氟乙酸酐酯化为化合物（Ⅵ），然后进行选择性氯代，得到所需的侧链（Ⅶ）。



基]脒盐酸盐；(2S-*cis*)-Benzoic acid[1-[[4-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-2-napthacenyl]ethylidene]hydrazide hydrochloride

别名：NSC-164011；Rubidazone

**结构式**

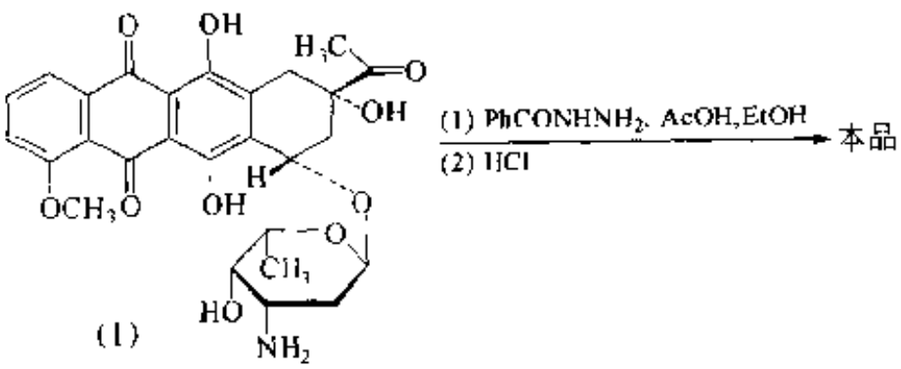


· HCl

**分子式**　$C_{34}H_{35}N_3O_{10}$·HCl　　**相对分子质量**　682.13

**性状**　从乙醇得橙红色结晶性粉末。$[\alpha]_D^{20}-50°$（$C=0.2$，水）。UV 最大吸收（甲醇）：232.5，253，480，495nm（ε40225，35300，10480，10300）。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：13.66 皮下注射，4.42 腹腔注射，8.50 静脉注射。

**制法**　化合物（Ⅰ）和苯甲酰肼在含乙酸的乙醇中，于 60℃或 65℃反应，再经盐酸酸化可得盐酸佐柔比星。




(Ⅰ)

**用途**　为类似正定霉素的半合成抗肿瘤抗生素，疗效和阿霉素相似。用于急性淋巴细胞白血病和急性原始粒细胞白血病，特别是急性单核细胞白血病的缓解。

**生产厂家**　Rhone-Poulenc 公司开发，1986 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：10326；[2] Jolles G. Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung. DE 2327211，1974-12-12

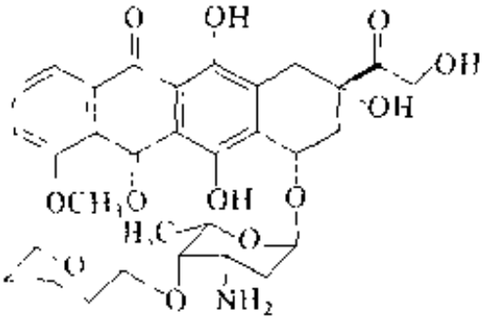
## 01605　吡柔比星　Pirarubicin　[72496-41-4]

**其它名称**　学名：[8*S*-[8α,10α(*S**)]]-10-[[3-氨基-2,3,6-三脱氧-4-*O*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-α-L-来苏-六吡喃基]氧]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙

酰基)-1-甲氧基-5,12-并四苯二酮;[8S-[8α,10α(S*)]]-10-[[3-Amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-α-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphthacenedione

别名：Tepirubicin；THP；THP-ADM；THP-adriamycin；1609-RB；Pinorubicin；Theprubicin；，Therarubicin

**结构式**

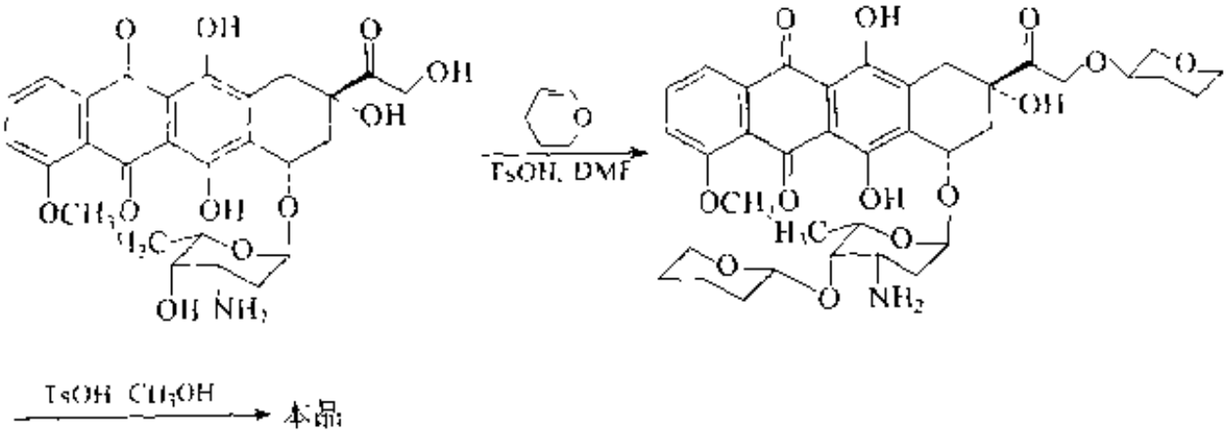


**分子式** $C_{32}H_{37}NO_{12}$

**相对分子质量** 627.65

**性状** 红色固体，熔点188～192℃（分解）。$[\alpha]_D^{23}$ +175°±25°（C=0.2，氯仿）。UV和可见光最大吸收（甲醇）：234，252，290，498，531.5，580nm（$E_{1cm}^{1\%}$480，350，110，140，100，45）。溶于乙酸乙酯、氯仿或乙醇，微溶于水、正己烷或石油醚。急性毒性$LD_{50}$小鼠（mg/kg）：27.8静脉注射。

**制法** 以阿霉素（Adriamycin）盐酸盐为原料。130mg盐酸阿霉素溶于10ml干燥*N*,*N*-二甲基甲酰胺，在催化剂对甲苯磺酸作用下，和2ml 3,4-二氢-2*H*-吡喃在室温反应47h。用制备硅胶薄层分离，得14,4′-双(*O*-四氢吡喃基)阿霉素。接着和0.005mol/L对甲苯磺酸的甲醇溶液，在室温下反应1h，移去14-*O*-四氢吡喃基，即得到吡柔比星。

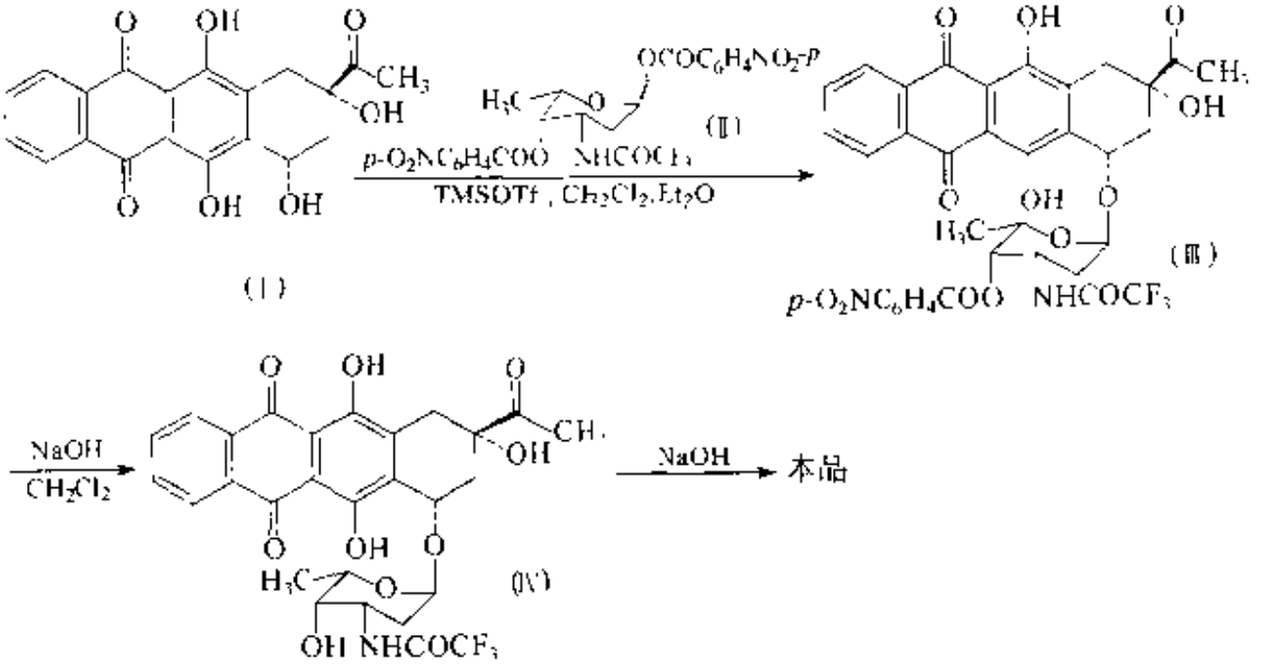



**用途** 对头颈部癌、乳癌、尿路上皮癌、卵巢癌、子宫癌、急性白血病、恶性淋巴瘤有缓解作用。

**生产厂家** 日本明治制果公司开发，1988年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 7642; [2] Umezawa H, Takahashi Y, Kinoshita M, Naganawa H, Masuda T, Ishizuka M, Tatsuta K and Takeuchi T. Tetrahydropyranyl deriva-

提取液不再显橙色（约 5×70ml）。提取液合并，用 50ml 水洗，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩。剩余物溶于小量氯仿和甲醇（9:1）的混合液，加入 0.25mol/L 氯化氢的甲醇溶液至 pH－3～5，再加入 30ml 乙醚，可得 69.7mg 橙色粉末状的盐酸伊达比星，收率 77%。




**规格** 盐酸伊达比星：按无水物计算，每 1mg 含不少于 960μg 和不大于 1030μg 的盐酸伊达比星（$C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$）；pH 值应在 5.0～6.5（每 ml 含 5mg 本品）；水分含量应不大于 5.0%。

**用途** 用于急性骨髓性白血病。

**生产厂家** 意大利 Farmitalia Carlo Erba 公司开发，1985 年上市。

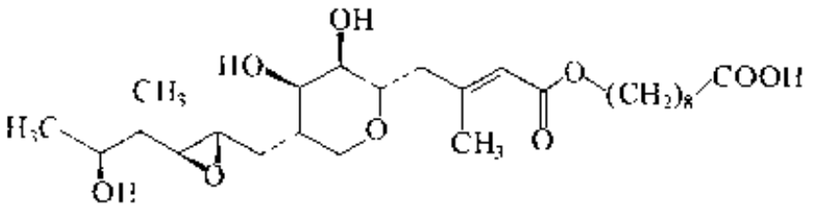
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4931; [2] Kimura Y, Suzuki M, Matsumoto T, et al. Novel glycosidation of 4-demethoxyanthracyclinones by the use of trimethylsilyl triflate. Syntheses of optically active 4-demethoxydaunorubicin and 4-demethoxyadriamycin. Bull Chem Soc Japan, 1986,59(2):423－431; [3] 美国药典. 23 版: 787

## 01607 莫匹罗星 Mupirocin [12650-69-0]

**其它名称** 学名：[2*S*-[2α(*E*),3β,4β,5α[2*R**, 3*R**(1*R**, 2*R**)]]]-9-[[3-甲基-1-氧代-4-[四氢-3,4-二羟基-5-[[3-(2-羟基-1-甲基丙基)恶丙环]甲基]-2*H*-吡喃-2-基]-2-丁烯基]氧]壬酸；[2*S*-[2α(*E*), 3β, 4β, 5α[2*R**, 3*R**(1*R**, 2*R**)]]]-9-[[3-Methyl-1-oxo-4-[tetrahydro-3,4-dihydroxy-5-[[3-(2-hydroxy-1-methylpropyl)oxiranyl]methyl]-2*H*-pyran-2-yl]-2-butenyl]oxy]nonanoic acid

别名：Pseudomonic acid A; *trans*-Pseudomonic acid; BRL-4910A; Bactoderm; Bactroban; Turnxin

**结构式**



**分子式**　$C_{26}H_{44}O_9$　　**相对分子质量**　500.63

**性状**　从乙醚结晶，熔点 77～78℃。$[\alpha]_D^{20}$ －19.3°（$C$＝1，甲醇）。UV 最大吸收（乙醇）：222nm（ε14500）。

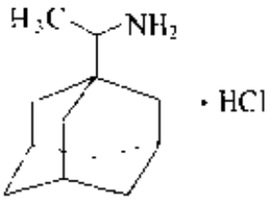
**制法**　由荧光假单胞菌产生的一类物质，包括假单胞菌酸 A、B、C、D，莫匹罗星即其中的主要代谢物假单胞菌酸 $A_a$。

**规格**　按无水物计算，每 1mg 含不少于 920μg 和不大于 1020μg 的莫匹罗星（$C_{26}H_{44}O_9$）；pH 值应在 3.5～4.5（饱和水溶液）；水分含量应不大于 1.0%。

**用途**　局部用抗生素。通过可逆地结合于异亮氨酸转移 RNA 合成酶，阻止异亮氨酸参入，从而使细胞内含异亮氨酸的所有蛋白质的合成停止。用于急性原发性皮肤细菌感染，如毛囊炎、脓疱病。

**生产厂家**　英国 Beecham Group 开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6383；[2] O'Hanlon P J，Woodford M C and Rogers N H. US 4222942，1980-09-16；[3] Hannan P C T，O'Hanlon P J and Pearson N D. Derivatives of mupirocin. WO 9202518，1992-02-20；[4] 美国药典．23 版：1041

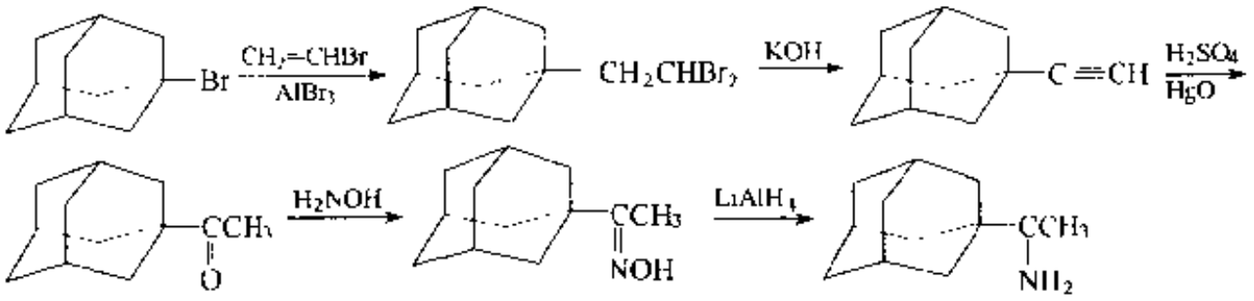
**结构式** 

**分子式** $C_{12}H_{21}N\cdot HCl$

**相对分子质量** 215.76

**性状** 白色结晶性粉末。溶于乙醇、氯仿或水。熔点 373～375℃（封管）。

**制法** 溴化金刚烷在三溴化铝催化下，和溴乙烯加成。生成物和氢氧化钾加热消除二分子的溴化氢，得到乙炔化物。再在氧化汞催化下，和硫酸水合得到酮，接着和羟胺成肟，最后用氢化铝锂还原（或在 Pd/C 下催化加氢），得到金刚乙胺。



**用途** 抗病毒药。通过抑制病毒颗粒在宿主细胞内脱壳而在病毒复制周期的早期起作用。用于预防 A 型流感病毒株引起的感染。

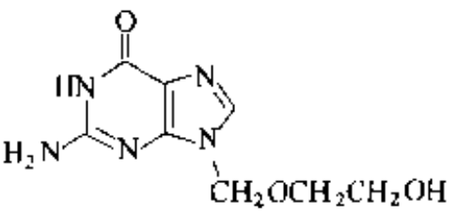
**生产厂家** 法国 Roche 公司开发，1987 年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8390; [2] Liu J J. Process for preparing rimantadine. US 4551552, 1985-12-5; [3] Liu J J. Process for preparing rimantadine. EP 178668, 1986-04-23

## 02103 阿昔洛韦 Aciclovir [59277-89-3]

**其它名称** 学名：9-(2-羟乙氧基甲基)鸟嘌呤;9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanine

别名：阿昔洛维；无环鸟苷；无环鸟嘌呤；无环鸟嘌呤核苷；开糖环鸟苷；羟乙氧甲鸟嘌呤；开链鸟嘌呤核苷；Acyclovir; Acycloguanosine; ACG; ACV; BW-248U; Wellcome 248U; Acicloftal; Aclovir; Cargesil; Poviral; Virorax; Zovirax

**结构式** 

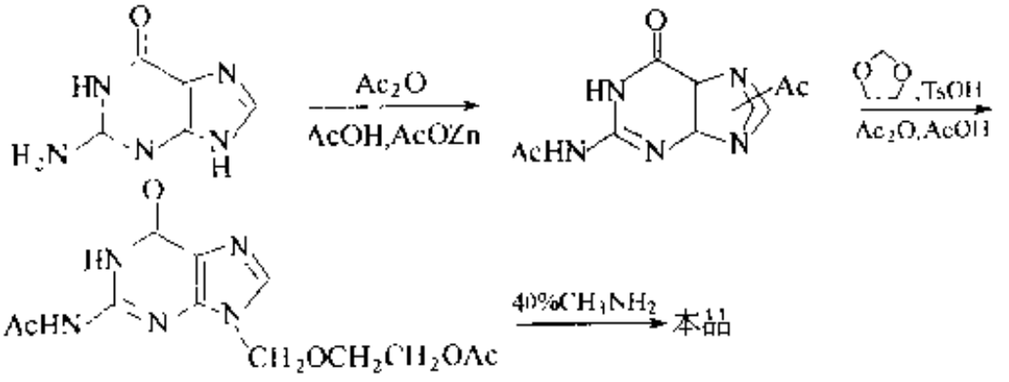
**分子式** $C_8H_{11}N_5O_3$

**相对分子质量** 225.21

**性状** 白色结晶性粉末，无臭无味。微溶于水。熔点 256.5～257℃（甲醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：>10000 口服；1000 腹腔注射。

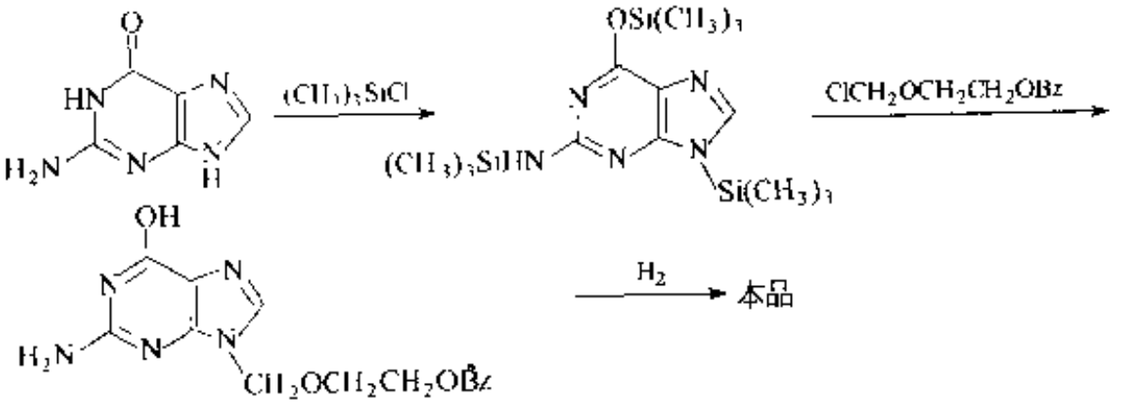
**制法** 方法 1：以鸟嘌呤为原料。鸟嘌呤和乙酐混合，加入少量乙酸和乙酸锌，搅拌回流。减压蒸去过量的乙酐，冷至 0℃ 过滤，滤饼用乙醇和水洗，干燥，得

*N*,*N*′-二乙酰鸟嘌呤，收率 92.6%。将乙酐、乙酸和对甲苯磺酸混合，冷至 10℃以下，搅拌下加入二氧五环，控制内温在 40℃以下。冷至室温，加入甲苯和*N*,*N*′-二乙酰鸟嘌呤，搅拌回流。冷至室温，加入氯仿，过滤。滤饼用氯仿洗，干燥后溶于 40%甲胺水溶液，搅拌回流。冷却，过滤，滤液减压浓缩至浆状物，冷却后用乙醇洗，过滤。滤饼用水重结晶，得阿昔洛韦，收率 75%，熔点 255～258℃。




*N*,*N*′-二乙酰鸟嘌呤也可和 2-氧杂-1,4-丁二醇二乙酸酯在二甲亚砜中，用对甲苯磺酸催化，于 100℃下反应后，再进行层析得到阿昔洛韦的二乙酸酯，然后在饱和氨气的甲醇溶液中进行水解，得到阿昔洛韦，以鸟嘌呤计的总收率为 43%。

方法 2：鸟嘌呤三甲基硅烷化后，再和 2-苄氧基乙氧基甲基氯反应后，再去掉苄基得阿昔洛韦，收率 24%。




**规格**　按无水物计算，含不少于 98.0%和不大于 101.0%的 $C_8H_{11}N_5O_3$。

**用途**　广谱抗病毒药，含嘌呤核化合物，在体内转化为三磷酸化合物，干扰病毒 DNA 聚合酶，抑制病毒 DNA 的复制而发挥抗病毒的作用。对病毒有较强的作用。用于病毒性皮肤或粘膜感染的预防和治疗，也用于乙型肝炎、单纯疱疹性角膜炎、带状水痘病毒感染等。

**生产厂家**　上海第六制药厂，湖北省天门制药厂，浙江温州第二制药厂，四川西南制药一厂，江苏宜兴市凯利化工厂，湖北医药工业研究所科益制药厂。

**参考资料**　[1] 石荣显　阿昔洛韦合成路线图解. 中国医药工业杂志，1997，28（6）：

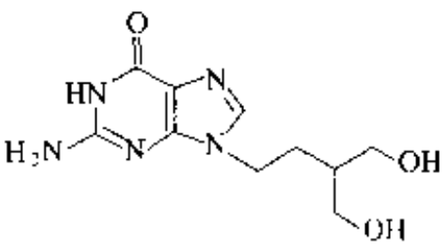
286～288；[2] Merck Index 12th：148；[3] 陈新，王颖. 阿昔洛韦的改良合成法. 中国药科大学学报，1992，23(1)：43－44；[4] Schaeffer H J. Purinverbindungen und ihre Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. DE 2539963，1976-03-18；[5] Schaeffer H J. Purine derivatives. US 4294831，1981-10-13；[6] Matsumoto H，Kaneko C，Yamada K，Takeuchi T，Mori T and Mizuno Y. A convenient synthesis of 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine(Acyclovir)and related compounds. Chem Pharm Bull，1988，36 (3)：1153－1157；[7] 美国药典. 23版：35；[8] 英国药典. 1993年版：24，S 5

## 02104 喷昔洛韦 Penciclovir [39809-25-1]

**其它名称** 学名：2-氨基-1,9-二氢-9-[4-羟基-3-(羟基甲基)丁基]-6*H*-嘌呤-6-酮；2-Amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]-6*H*-purin-6-one

别名：哌昔洛韦；PCV；BRL-39123；Vectavir；BRL-39123A

**结构式**



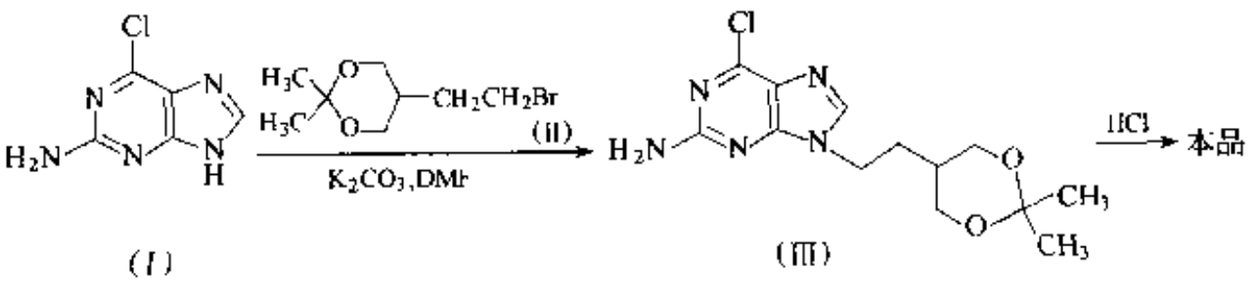
**分子式** $C_{10}H_{15}N_5O_3$

**相对分子质量** 253.26

**性状** 从水中结晶得单水合物的白色结晶性固体，熔点275～277℃；也有报道为无色和无光泽的针状结晶，熔点272～275℃。UV最大吸收（水）：253nm（ε11500）。UV最大吸收（0.01mol/L氢氧化钠水溶液）：215，268nm（ε18140，10710）。水中溶解度（20℃）：1.7mg/ml，pH=7。

喷昔洛韦钠（Penciclovir Sodium）：$C_{10}H_{14}N_5O_3Na\cdot H_2O$。以单水合物出现，为稳定的结晶性固体。水中溶解度（20℃）：>200mg/ml。溶解30mg/ml时的pH值为11。

**制法** 3.7mmol化合物（Ⅱ）溶于二甲基甲酰胺，在室温下依次加入4.0mmol 2-氨基-6-氯嘌呤（Ⅰ）和6.0mmol碳酸钾，并在40℃下保持过夜，得到64%的化合物（Ⅲ）。1.9mmol化合物（Ⅲ）和1.0mol/L盐酸，在60℃下搅拌反应，得到49%的喷昔洛韦。




(Ⅰ) (Ⅲ)

**用途** 抗病毒药。用于治疗唇疱症。

**生产厂家**　英国 SmithKline Beecham 公司开发，1996 年在英国上市。

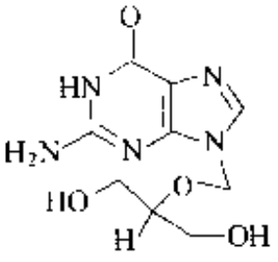
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：7210；[2] Geen G R and Jarvest R L. Process for the preparation of purine derivatives. US 6187922，2001-02-13；[3] Jarwest R L and Hamden M R. Guanine derivatives. US 5075445，1991-12-24；[4] Hanson J C. Preparation of penciclovir or famciclovir. US 6093819，2000-07-25；[5] Geen G R and Jarvest R L. Process for the preparation of purine derivatives. US 5684153，1997-11-04；[6] Geen G R and Share A C. Process for the production of purine derivatives. WO 9951604，1999-10-14；[7] Freer R，Geen G R，Ramsay T W，et al. Process for the production of purine derivatives and intermediates therefor. WO 9951603，1999-10-14

## 02105　更昔洛韦　Ganciclovir　[82410-32-0]

**其它名称**　学名：9-(1,3-二羟基-2-丙氧甲基) 鸟嘌呤；9-[(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl]guanine

别名：DHPG；2′NDG；BIOLF-62；BW-B759U；BW-759；BW-759U；RS-21592；Cymevan；Cymevene；Cytovene；Denosine

**结构式**



**分子式**　$C_9H_{13}N_5O_4$

**相对分子质量**　255.23

**性状**　从甲醇结晶，熔点 250℃（分解）；也有报道从水中得到一水合物，熔点 248～249℃（分解）；从水中结晶，熔点＞300℃。UV 最大吸收（甲醇）：254nm（ε12880）。在水中 25℃的溶解度：pH＝7 时为 4.3mg/ml。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（g/kg）：1～2 腹腔注射。

**制法**　以 6-氯鸟嘌呤为原料。

将化合物（Ⅰ）(15g，0.088mol) 悬浮于 200ml HMDS(1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilizane) 中，加入 1.5g 硫酸铵，回流 2h。反应液减压浓缩，往剩余的黄色固体加入氧化汞（24g，0.095mol）和 250ml 苯，加热至回流。加入 6-氯鸟嘌呤 (29.93g，0.093mol) 在 250ml 苯中的溶液，在氮气氛下回流 3h。减压蒸出苯，剩余物和 1.5L 二氯甲烷搅拌后过滤。滤液用 300ml 30%碘化钾水溶液洗 2 次，10%碳酸钾洗 2 次，300ml 水洗 2 次，300ml 饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，得 55g 化合物（Ⅱ）的粗品。该粗品溶入最小量的二氯甲烷，用硅胶柱 (8.5cm×30cm) 层析，先用 2L 乙酸乙酯-己烷 (2:3) 洗脱，再用 3L 乙酸乙酯-己烷 (75:25) 洗脱。化合物（Ⅱ）将由第二洗脱液洗脱。得 32g 化合物（Ⅱ），收率 80%，熔点 70～75℃。

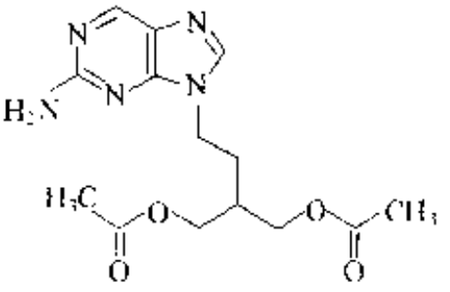
9727197,1997-07-31

## 02106　泛昔洛韦　Famciclovir　[104227-87-4]

**其它名称**　学名：2-[2-(2-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)乙基]-1,3-丙二醇二乙酸酯；2-[2-(2-Amino-9*H*-purin-9-yl)ethyl]-1,3-propanediol diacetate(ester)

别名：法昔洛韦；FCV；BRL-42810；Famvir

**结构式**

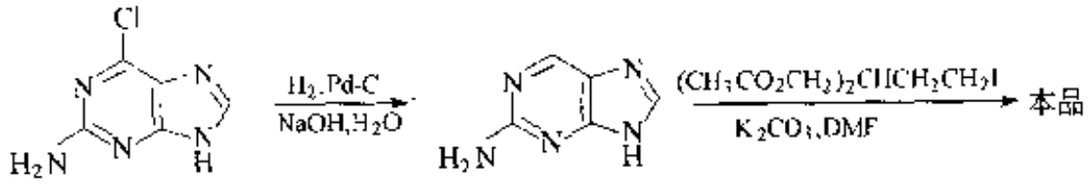


**分子式**　$C_{14}H_{19}N_5O_4$

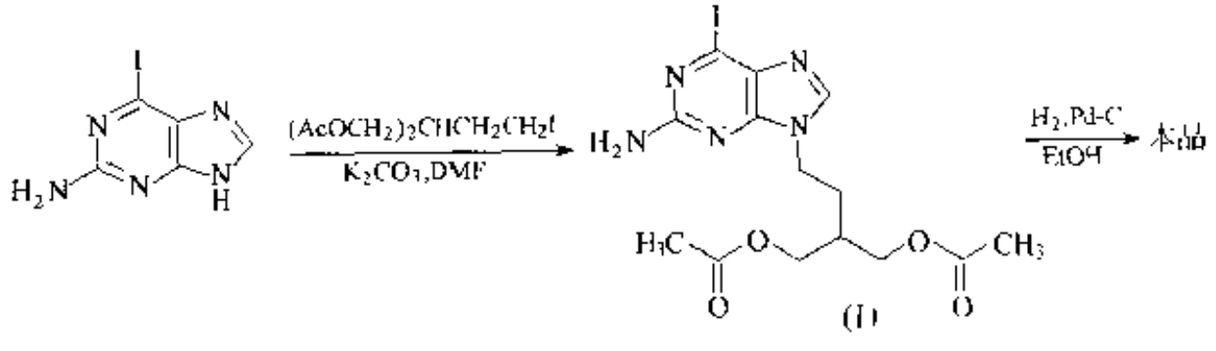
**相对分子质量**　321.34

**性状**　从乙酸乙酯-己烷得白色有光泽的片状结晶，熔点 102～104℃。UV 最大吸收（甲醇）：222，244，309nm（ε27500，4890，7160）。水中溶解度（25℃）：初时>25%（*W*/*V*）；很快形成单水合物沉淀（2%～3% *W*/*V*）。易溶于丙酮或甲醇，难溶于乙醇或异丙醇。

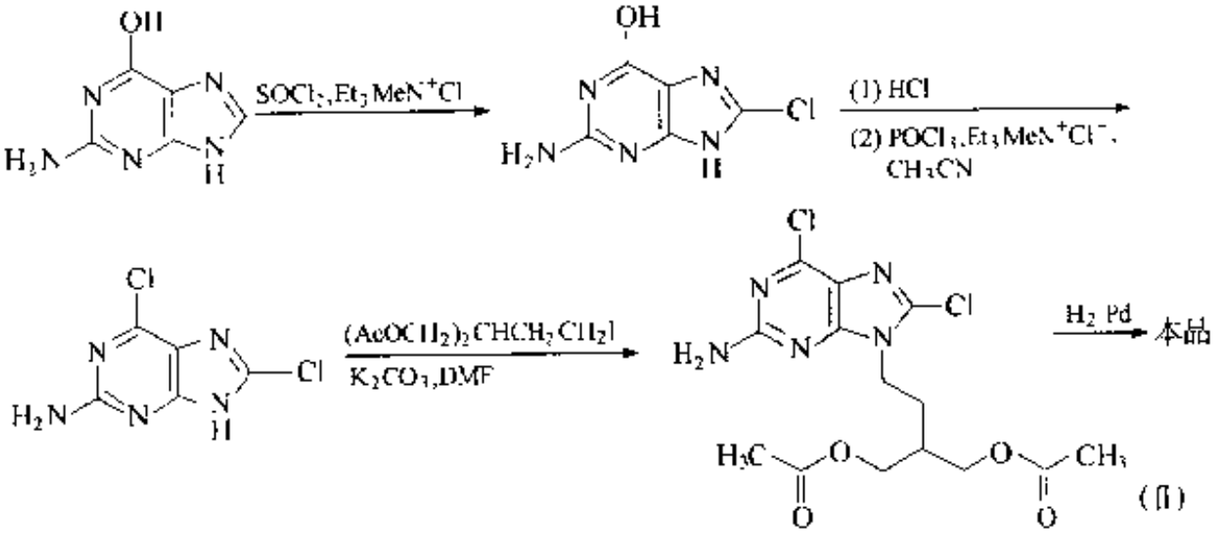
**制法**　方法 1：0.5mol 2-氨基-6-氯嘌呤溶于含 50g 氢氧化钠的 500ml 水中，在 10g 钯-炭存在下，于 0.7MPa 氢压和 50℃氢化 3h，得到 83%收率的 2-氨基嘌呤。2-氨基嘌呤、2-(2-碘乙基)丙二醇二乙酯和碳酸钾在二甲基甲酰胺中，在室温下搅拌 18h，得 58%收率的泛昔洛韦。




方法 2：2-(2-碘乙基)丙二醇二乙酸酯、2-氨基-6-碘嘌呤和碳酸钾在二甲基甲酰胺中，搅拌 18h，得到 79.4%收率的化合物（Ⅰ），再在钯-炭催化下，于乙醇中氢化还原得到泛昔洛韦。



方法 3：22.5g 鸟嘌呤、88g 三乙基甲基氯化铵和氯化亚砜，在 50～70℃下缓慢搅拌 0.5h，再于 70℃下保持 0.5h，得到 28.5g 8-氯鸟嘌呤，其中含 14.1%的水。将 8-氯鸟嘌呤转化为盐酸盐，并在五氯化二磷存在下干燥，往该盐酸盐（2.04g）中加入 6.6g 三乙基甲基氯化铵在 11ml 乙腈的溶液，加入 5.6ml 三氯氧磷，在 60℃下加热 1h，得到 1.78g 2-氨基-6,8-二氯嘌呤。5.8g 2-氨基-6,8-二氯嘌呤、9.4g 2-(2-碘乙基)丙二醇二乙酸酯和 5.9g 碳酸钾在 100ml 二甲基甲酰胺中，在室温下搅拌过夜，得到 4.7g 化合物（Ⅱ）。3.9g 化合物（Ⅱ）在 5%钯-炭存在下，以 0.35MPa 的氢压氢化还原，得到 2.4g 泛昔洛韦。




**用途**　抗病毒病。用于治疗急性带状疱疹。

**生产厂家**　Beecham 开发。

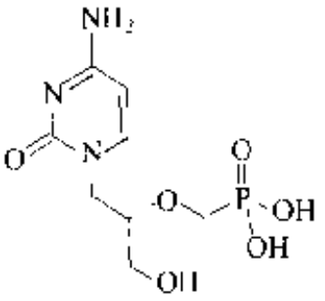
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3971; [2] Kincey P M. 2-Aminopurine preparation process. EP 355986, 1990-02-28; [3] Grinter T J and Kincey P M. Process for the preparation of purine derivatives. EP 352953, 1990-01-31; [4] Geen G R and Hanson J C. Chemical process for the preparation of purine derivatives. EP 369583, 1990-05-23; [5] Geen G R and Jarvest R L. Process for the preparation of purine derivatives. US 6187922, 2001-02-13; [6] Hanson J C. Preparation of penciclovir or famciclovir. US 6093819, 2000-07-25; [7] Geen G R and Jarvest R L. Process for the preparation of purine derivatives. US 5684153, 1997-11-04

## 02107　昔多呋韦　Cidofovir　[113852-37-2]

**其它名称**　学名：(*S*)-[[2-(4-氨基-2-氧-1(2*H*)嘧啶基)-1-(羟基甲基)乙氧基]甲基]膦酸；(*S*)-[[2-(4-Amino-2-oxo-1(2*H*)pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]phosphonic acid

别名：(*S*)-HPMPC；GS-504；Vistide

**结构式**

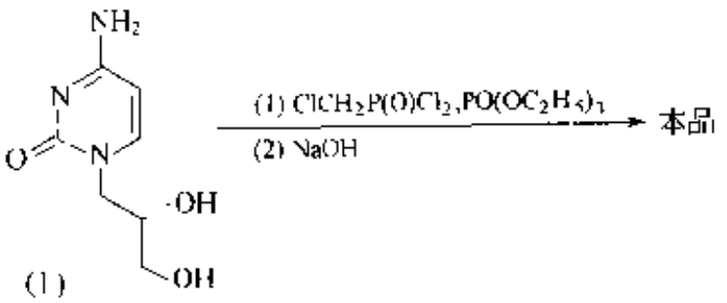


**分子式**　$C_8H_{14}N_3O_6P$

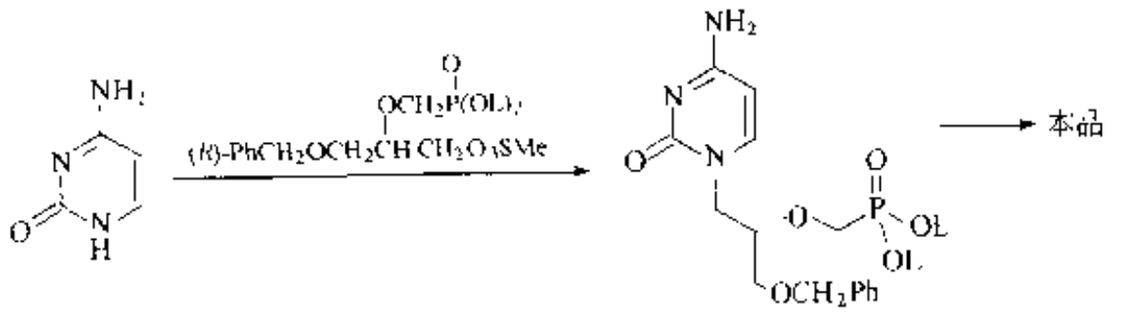
**相对分子质量**　279.17

**性状**　蓬松的白色粉末，熔点260℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}-97.3°$（C－0.80，水）。单水合物；UV最大吸收（pH=2）：279nm（ε13000）。

**制法**　方法1：化合物（1）溶于10ml磷酸三乙酯，在搅拌下加入0.40ml的$ClCH_2P(O)Cl_2$，加毕搅拌16h。加入80ml乙醚，过滤收集沉淀，用乙醚洗，在13Pa的真空下干燥。然后溶于20ml水，回流8h。用三乙胺中和，在2kPa的真空下蒸出溶剂。剩余物溶于1.5ml水。取0.3ml该溶液用辛酰化的硅胶（如Separon SIX C18，7μ）进行柱层析，用pH值为7.5的0.05mol/L的碳酸氢三乙胺盐的缓冲溶液为洗脱剂，洗至盐完全移出。然后用含10%（V/V）甲醇的该缓冲溶液为洗脱剂，流出速度为2ml/min。洗脱液合并，减压蒸出溶剂。加入10ml 2mol/L的氢氧化钠溶液，在80℃下加热。用$H^+$型正离子交换树脂中和。过滤，滤液在2Pa的真空下蒸出溶剂。剩余物用柱层析进行分离，得到产物，收率50%～60%。




方法2：从(*R*)-2,3-*O*-亚异丙基丙三醇为原料，总收率可达18%。其9步合成路线中关键的一步是胞嘧啶和丙三醇衍生物的缩合，然后加氢还原和水解得到产物。



**用途**　抗病毒药。用于治疗艾滋病的视网膜炎。

**生产厂家**　美国 Gilead 开发，1996 年在美国上市。

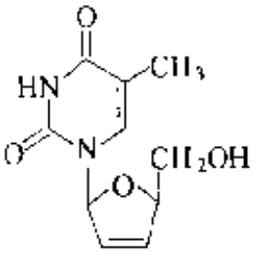
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2329; [2] Holy A, Rosenberg I and de Clercq E D A. N-Phosphonylmethoxyalkyl derivatives of pyrimidine and purine bases, methods for their preparation and pharmaceutical compositions therefrom with antiviral activity. EP 253412, 1988-01-20; [3] Holy A, Rosenberg I and de Clercq E D A. N-Phosphonylmethoxyalkyl derivatives of pyrimidine and purine bases, methods for their preparation and pharmaceutical compositions therefrom with antiviral activity. US 5142051, 1992-08-25

## 02108　司他夫定　Stavudine　[3056-17-5]

**其它名称**　学名：2′,3′-二去氢-3′-去氧胸腺定；2′,3′-Didehydro-3′-deoxythymidine

别名：D4T；BMY-27857；Zerit

**结构式**

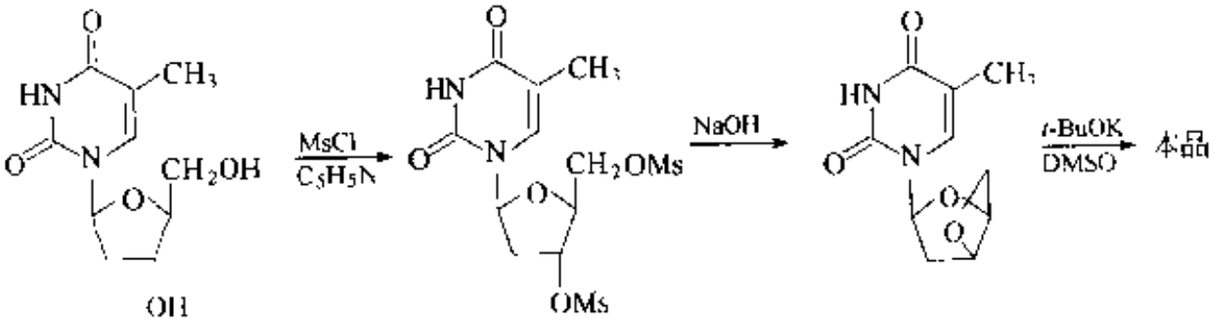


**分子式**　$C_{10}H_{12}N_2O_4$

**相对分子质量**　224.22

**性状**　从乙醇-苯中得无色颗粒状固体，熔点 165～166℃。也有报道从乙醇-乙醚中得结晶，熔点 174℃。UV 最大吸收（水）：266nm（ε10149）。$[\alpha]_D^{20}$ −46.1°（$C$=0.7，水）。也有报道 $[\alpha]_D^{23}$ −39.4°（$C$=0.701，水）。

**制法**　胸苷溶于无水吡啶，冰盐冷却下滴加甲磺酰氯，搅拌。过滤，真空干燥，得磺酰化粗品，收率 86.3%。粗品用 90% 乙醇重结晶，得精品。将磺酰化产物溶于氢氧化钠水溶液，回流。用盐酸中和。蒸去溶剂，残液加氯仿，滤除不溶物，蒸去氯仿，用乙酸乙酯结晶，得白色固体的环氧物，收率 67.4%。乙醇重结晶 2 次可得白色絮状固体。将该环氧物溶于二甲亚砜，加入叔丁醇钾，在室温下搅拌。用 50% 乙酸的乙醇溶液中和至 pH=7。减压浓缩，剩余物用热丙酮洗。洗液过滤后浓缩，再加乙醇，活性炭脱色，过滤，蒸出乙醇，加少量苯旋转蒸发至溶液出现浑浊，静置。析出的固体用乙醇-苯(1∶5)重结晶，得白色粉状的司



他夫定，收率90%，熔点165～167℃。

**用途**　抗病毒药。其生物利用度较高，有望改善抗HIV感染的现状。

**生产厂家**　勃列斯多-迈耶公司开发，于1994年上市。

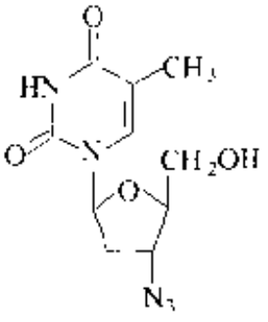
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8958; [2] 刘若，孙锡浩，曲春荣，陈雅若，卞慧云. 抗病毒药司他夫定的合成　中国医药工业杂志，1997，28（9）：391～392；[3] Starrett J E Jr, Mansuri M M, Martin J C, et al. Production of 2′,3′-dideoxy-2′,3′-didehydronucleosides US 5130421, 1992-07 14; [4] Bertolini G, Frigerio M, Velari M, et al　Process for preparing 5′-acetylstavudine　WO 0177103, 2001 10-18

## 02109　齐多夫定　Zidovudine　[30516-87-1]

**其它名称**　学名：3′-叠氮-3′-脱氧胸苷；3′-Azido-3′-deoxythymidine

别名：叠氮胸苷；叠氮脱氧胸苷；AZT；BE-A509U；Aztec；Retrovir

**结构式**

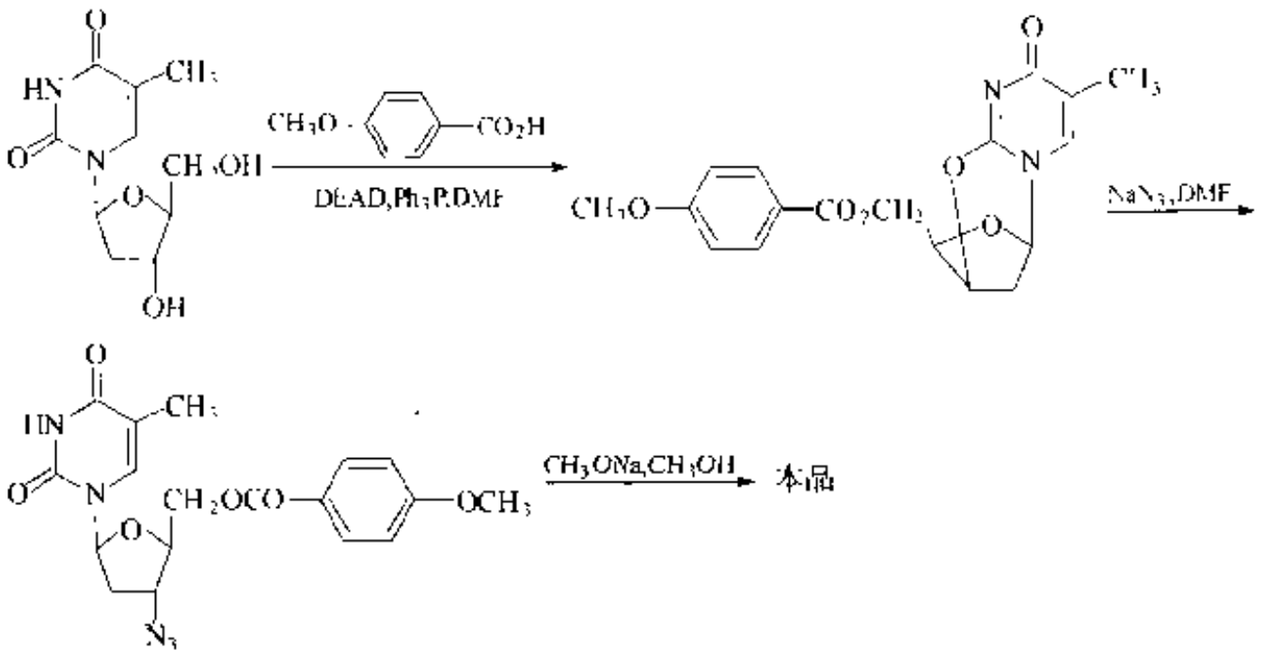


**分子式**　$C_{10}H_{13}N_5O_4$

**相对分子质量**　267.24

**性状**　从石油醚中得针状结晶，无臭。遇光分解。易溶于乙醇。水中溶解度（25℃）：25mg/ml。熔点106～112℃（石油醚）；也有报道熔点120～122℃（水）。$[\alpha]_D^{23}$ +99°（$C$=0.5，水）。UV最大吸收（水）：266.5nm（ε11650）。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：3568，3062，3084，3683口服；全部>750皮下注射。

**制法**　胸腺嘧啶脱氧核苷和三苯基膦溶于二甲基甲酰胺中，缓慢滴入对甲氧基苯甲酸和偶氮二甲酸二乙酯（DEAD）溶于二甲基甲酰胺所成的溶液，在室温下搅拌后，再补加三苯基膦和DEAD。搅拌反应后，将反应液倒入乙醚，在0℃下放置过夜。过滤出的固体用小量乙醚洗，干燥，得酯化的氧桥物，收率84.1%。该氧桥物和叠氮钠在二甲基甲酰胺中，于125℃搅拌。冷到室温，将其倒入5%盐酸中，用醋酸乙酯提取。提取液用20%氯化钠溶液洗至中性，干燥，浓缩，真空干燥得叠氮衍生物，收率81.8%。叠氮衍生物和甲醇钠的甲醇溶液，在室温下搅拌后放置过夜。加入水，减压蒸去溶剂，再加水。用乙醚提取，往分出的水层中加入饱和氯化钠，放置过夜。冷至0℃过滤，滤饼用小量乙醇洗后，用水溶解，并用稀盐酸酸化至pH～2。减压蒸除水，20%氯化钠洗，干燥，得类白色的齐多夫定固体，收率89.0%，熔点119.0～122.0℃。




**用途**　抗病毒药，在细胞内转化为二磷酸酯（DP）和三磷酸酯（TP）的衍生物，从而抑制病毒逆转录酶，阻断病毒DNA的合成，达到抗病毒的目的。用于艾滋病或与艾滋病有关的综合症患者。

**生产厂家**　美国Wellcome公司开发，1987年上市。

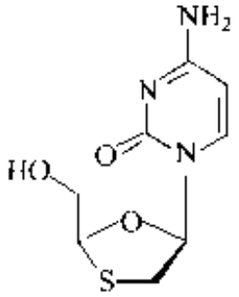
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10252；[2] 陈发普，余宏宇，李云华，陈发凯，吴秋业. 齐多夫定的合成. 中国医药工业杂志，1996，27(11)：483～484；[3] Hurford J R. Process for the preparation of 3′-azido-3′-deoxythymidine and intermediates. EP 292101，1988-11-23；[4] Wilson J D. Preparation of 3′-azido-3′-deoxythymidine. US 4921950，1990-05-01；[5] Radatus B K and Karimian K. Novel anti-viral compounds and process for production of anti-viral compounds. WO 9300351，1993-01-07

## 02110　拉米夫定　Lamivudine　[134678-17-4]

**其它名称**　学名：(2*R*-顺式)-4-氨基-1-[2-(羟基甲基)-1,3-噁噻烷-5-基]-2(1*H*)-嘧啶酮；(2*R*-*cis*)-4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1*H*)-pyrimidinone

别名：3′-Thia-2′，3′-dideoxycytidine；3TC；(－)-NGPB-21；(　)-BCH-189；GR-109714X；Epivir

**结构式**

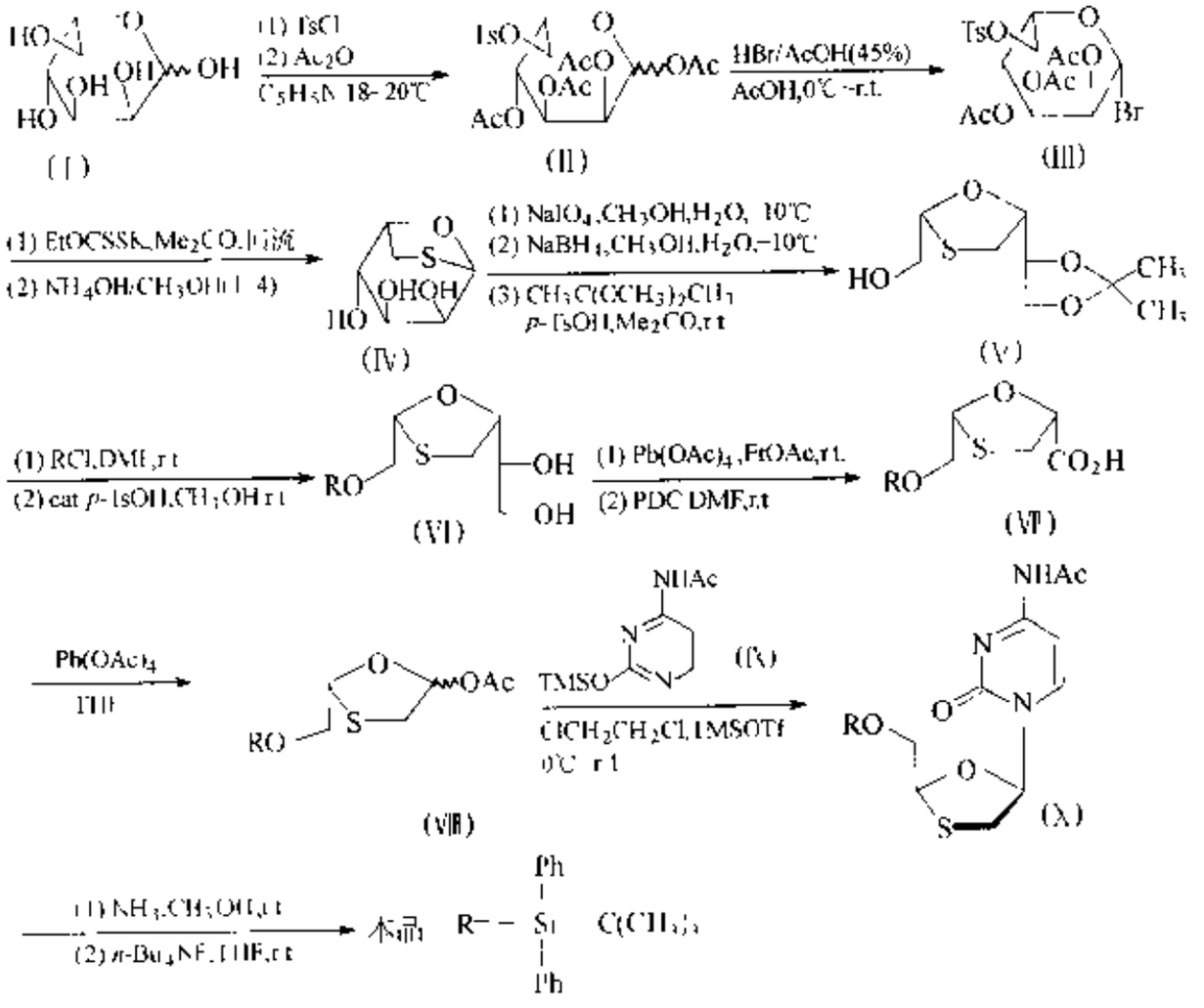


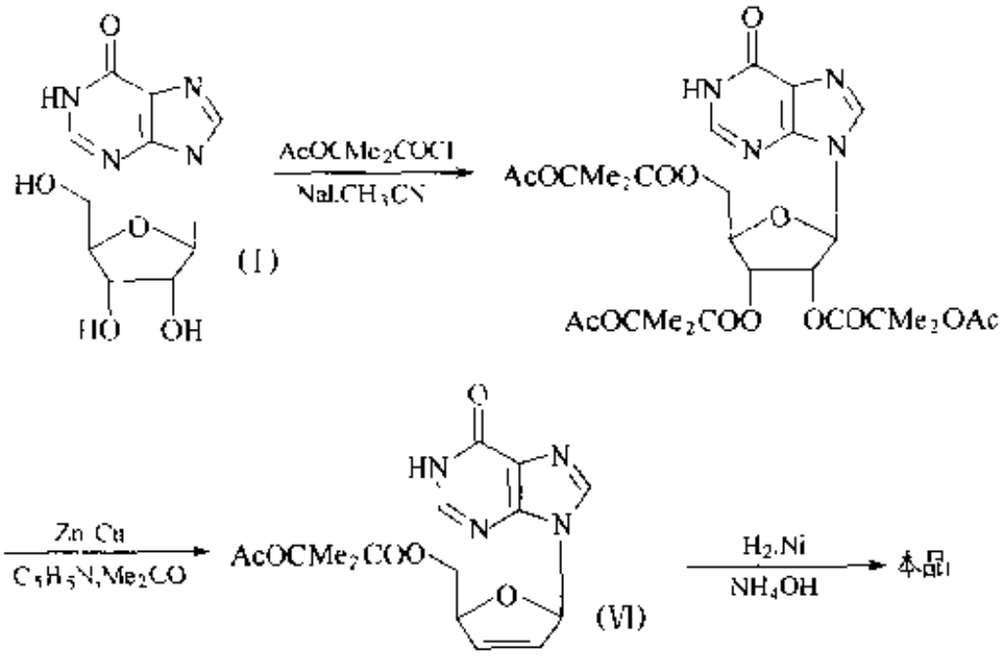

**分子式**　$C_8H_{11}N_3O_3S$

**相对分子质量**　229.26

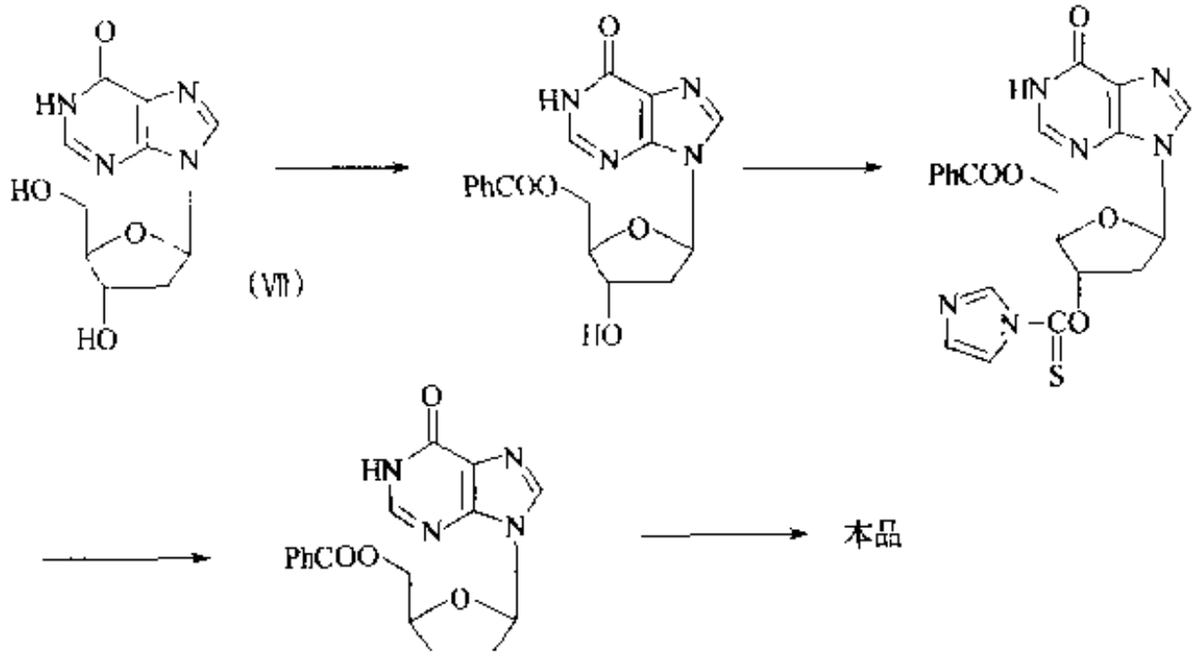
**性状**　从甲醇-乙酸乙酯得白色固体。$[\alpha]_D^{21}$ -132°（C=1.08、甲醇）或从沸乙醇结晶，熔点160～162℃，$[\alpha]_D^{21}$ -135°（C=0.38、甲醇）。

**制法**　对化合物（Ⅰ）进行选择性6-O-磺酰化反应，接着乙酰化得到化合物（Ⅱ），收率96.7%。化合物（Ⅱ）以乙酸作溶剂，和3mol.的溴化氢/乙酸（45%、W/V）反应，溴化得到化合物（Ⅲ），收率99%。溴化物（Ⅲ）和3.3mol.的黄原酸乙酯钾盐，在丙酮中回流，硫代并环合；然后在甲醇中用氨水进行水解，得到化合物（Ⅳ），二步收率72%。化合物（Ⅳ）经柱层析提纯，为结晶性的固体。化合物（Ⅳ）用1.4摩尔的高碘酸钠处理，以使2,3-顺式二醇开环；接着用硼氢化钠还原形成的醛，并用形成缩酮的形式来保护二醇，得到化合物（Ⅴ），收率60%。化合物（Ⅴ）硅烷化以保护剩下的伯醇，再脱去缩酮，得到化合物（Ⅵ），收率63%。以四乙酸铅来氧化化合物（Ⅵ）中的二醇，再以二铬酸吡啶鎓盐来进一步氧化，得到化合物（Ⅶ），该氧化方法不会影响硫。化合物（Ⅶ）再用四乙酸铅氧化，得到化合物（Ⅷ），收率66%[以化合物(Ⅵ)计]。化合物（Ⅷ）和（Ⅸ），在二氯乙烷中，用TMSOTf作为Lewis酸催化剂，缩合得到化合物(Ⅹ)。收率64%。另外还有化合物(Ⅹ)的异构体，其量为化合物






方法 3：2′-脱氧肌苷(Ⅶ)先 5′-*O*-苯甲酰化，再 3′-*O*-(1-咪唑基)硫代羰基化，然后脱去 3′-氧，再去苯甲酰基，得到去羟肌苷。




方法 4：6-羟基嘌呤(hypozanthine)和 2′,3′-二脱氧胞啶(2′,3′-dideoxycytidine)、2′,3′-二脱氧尿核苷(2′,3′-dideoxyuridine)或 3′-脱氧胸腺嘧啶核苷(3′-deoxythymidine)，在 Escherichia(如 Escherichia coli JA-300)、Klebsiella 或 Erwinia 存在下，在磷酸缓冲水溶液中，进行发酵，可以得到去羟肌苷。

**用途**　为脱氧腺苷的核苷类似物，抑制 HIV 的复制，用于艾滋病。进行性 HIV 感染患者，如不能耐受齐多夫定，或服用齐多夫定时有明显的临床或免疫上的恶化时改用本品。

**生产厂家**　美国 Bristol-myers Squibb公司开发，1991年上市。

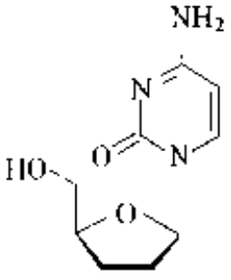
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3148; [2] Yoshioka H, et al. Production of 2′,3′ dideoxypurine nucleosides. Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 2091096, 1990-03-30; [3] Kojima E, et al. Production of 2′, 3′-dideoxy-purine nucleosides. Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 2222695, 1990-09-05; [4] Yokozeki K, Shirae H, Shiragami H, et al. Process for producing and purifying 2′,3′-dideoxynucleosides, and process for producing 2′,3′ dideoxy-2′,3′-didehydronucleosides US 4835104, 1989-05-30

## 02112　扎西他滨　Zalcitabine　[7481-89-2]

**其它名称**　学名：2′,3′-二脱氧胞嘧啶核苷；2′,3′-Dideoxycytidine

别名：Dideoxycytidine；ddCyd；Hivid

**结构式**



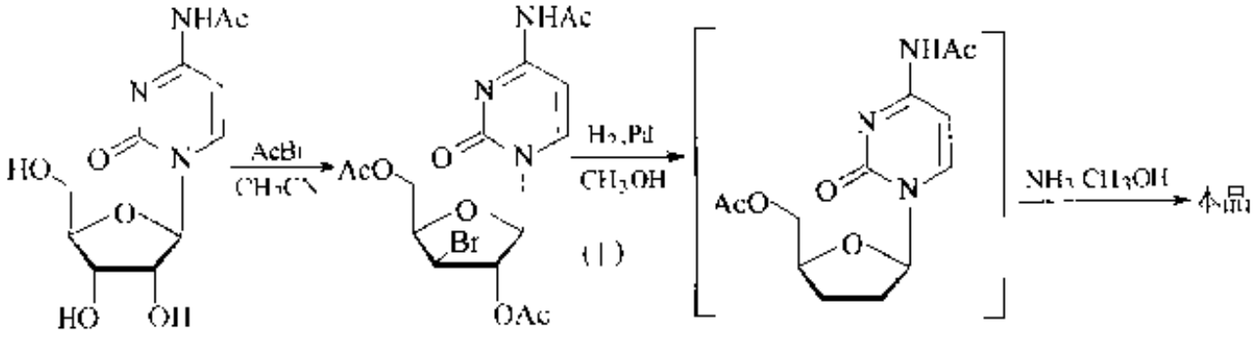
**分子式**　$C_9H_{13}N_3O_3$

**相对分子质量**　211.22

**性状**　从乙醇和苯结晶，熔点215～217℃；也有报道熔点209～210℃。$[\alpha]_D^{23}$ + 81°（C = 0.635，水）。UV最大吸收（0.1mol/L盐酸）：280nm（ε17720）；（0.1mol/L氢氧化钠）：270nm（ε8410）。

**制法**　N-乙酰基胞嘧啶核苷（4g，14mmol）在200ml乙腈中回流，在30min内滴加乙酰溴（10ml，0.137mol），加毕再回流3h。蒸出溶剂，剩余物溶于100ml氯仿后，用100ml水洗。蒸去氯仿，剩余物用10ml乙醇重结晶，得2g无色片状结晶的化合物（Ⅰ），收率33%，熔点179～180℃（分解）。

化合物（Ⅰ）（1g，2.3mmol）、1g碳酸钙、0.2g钯-硫酸钡和50ml 50%甲醇，在25℃和常压下与氢气摇晃1h（吸收60ml氢）。过滤除去结晶，滤液浓缩至干，剩余物溶于10ml 20%氨-甲醇溶液，于5℃下放置过夜。柱层析后再用乙醇重结晶，得34mg无色结晶的扎西他滨，收率7%。



**用途** 作用于 HIV 复制的早期，抑制病毒的逆录酶和终止病毒 DNA 链的复制。用于晚期免疫缺陷病毒感染患者的治疗。

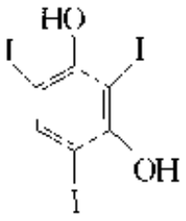
**生产厂家** 瑞士 Roche 公司开发，1992 年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 10242; [2] Marumoto R and Honjo M. One-step halogenation at the 2′-position of uridine, and related reactionsofcytidineand $N^4$-acetylcytidine. Chem Pharm Bull, 1974, 22 (1): 128 - 134

## 02113 碘代酚 Riodoxol [19403-92-0]

**其它名称** 学名：2,4,6-三碘-1,3-苯二酚；2,4,6-Triodo-1,3-benzeniol

**结构式**

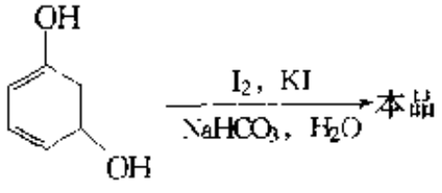


**分子式** $C_6H_3I_3O_2$

**相对分子质量** 489.80

**性状** 从四氯化碳得细针状结晶，熔点 155～157℃。

**制法** 碳酸氢钠和间苯二酚溶于水，搅拌下滴加碘和碘化钾的水溶液，控制温度在 10±1℃左右。静置，滤集固体，水洗，干燥。以四氯化碳重结晶，活性炭脱色，干燥，得白色针状结晶的碘代酚，收率 70%，熔点 155.5～157℃。




**用途** 为广谱、外用抗病毒药。对皮肤病毒感染、皮肤真菌感染及丘疹、脓疱、浸润脓肿型痤疮有良好的治疗效果。

**生产厂家** 俄罗斯化学药物科学研究中心研制，1981 年上市。

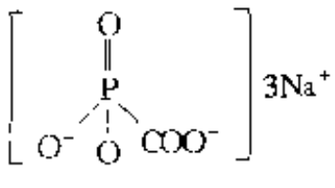
**参考资料** 李绮云，曾昭钧，刘巧云. 碘代酚合成工艺条件考察. 中国药物化学杂志，1994，4 (4)：286～288

## 02114 膦甲酸钠 Foscarnet Sodium [63585-09-1]

**其它名称** 学名：膦羧基甲酸三钠；Trisodium Phosphonoformate

别名：A-29622；Foscavir

**结构式**

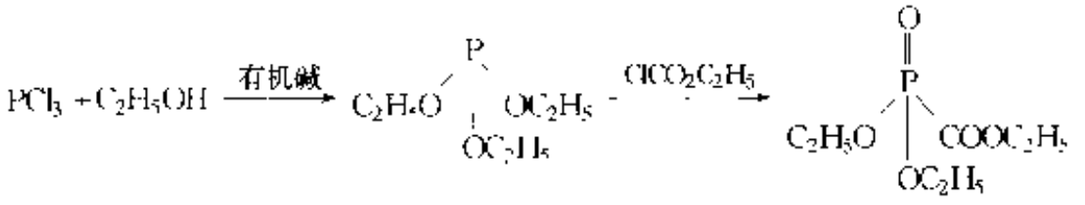


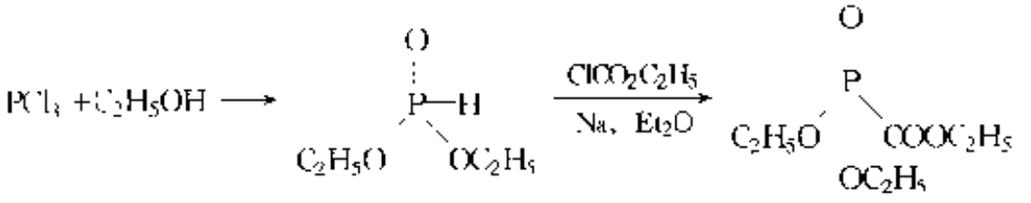

**分子式** $CO_5PNa_3$

**相对分子质量** 191.95

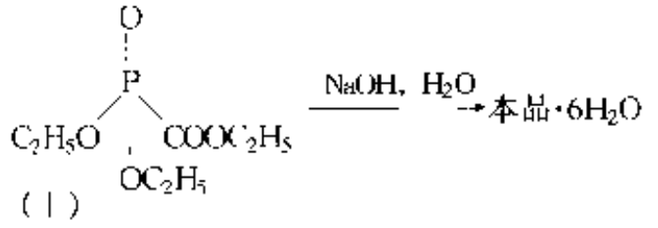
**性状** 六水合物：结晶，熔点＞250℃。

**制法**　方法 1：在无有机碱存在下，三氯化磷和乙醇生成亚磷酸二乙酯；而在有机碱存在下，则得到亚磷酸三乙酯。亚磷酸三乙酯和氯甲酸乙酯在 160℃下反应后，收集 148～150℃/2.40kPa 的馏分，可得膦甲酸三乙酯，收率 71%。而亚磷酸二乙酯在无水乙醚中、金属钠存在下，和氯甲酸乙酯在室温下反应，也可得膦甲酸三乙酯，收率 80%。

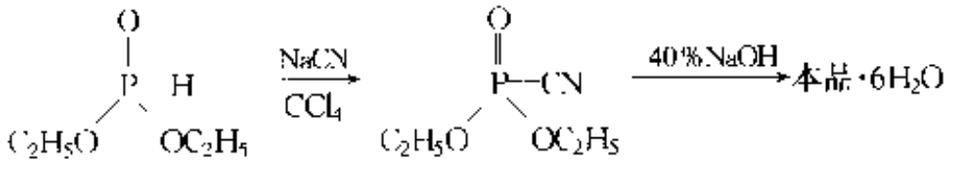




21 份膦甲酸三乙酯溶于含有 24 份 50% 氢氧化钠的 60 份水中，回流 2h。冷却过夜，过滤得 4.7 份磷甲酸钠的六水合物，熔点＞250℃。



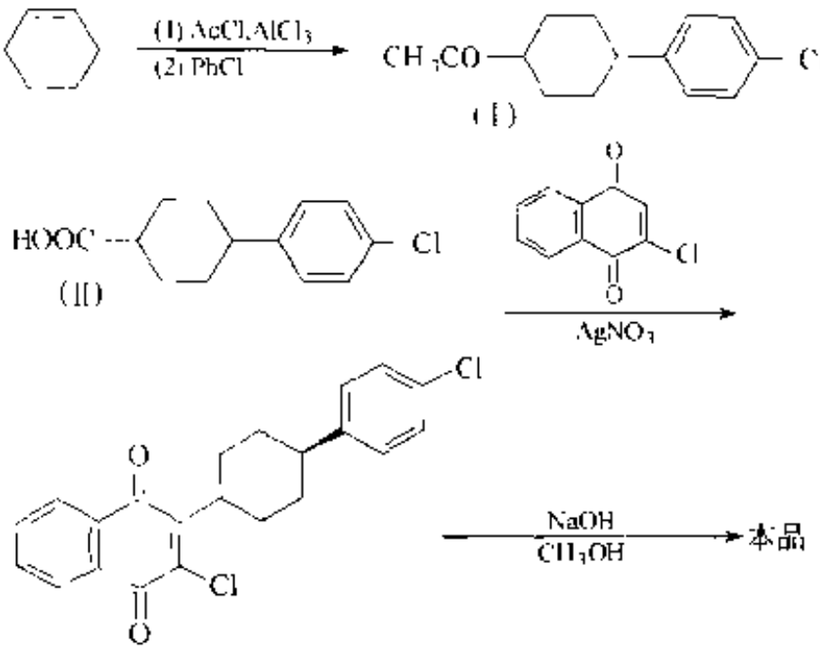
方法 2：新研细的氰化钠置四氯化碳中，在约 10℃下滴加等摩尔的亚磷酸二乙酯，再在 35℃下反应 3h。过滤，浓缩，减压蒸馏，得氰代磷酸二乙酯，收率 72%，沸点 88～91℃/1.46kPa。将其和 40% 氢氧化钠一起回流 2h，过滤，用水重结晶，得膦甲酸钠六水合物，收率 52%，熔点＞250℃。



**用途**　焦磷酸盐类似物，通过抑制病毒 DNA 聚合酶，抑制疱疹病毒的复制。和其它抗病毒药相比，无骨髓累积毒性等副作用。用于细胞巨病毒性视网膜炎。还用于治疗骨质疏松。

**生产厂家**　德国Astra公司开发，1990年6月上市。江苏连云港正大天晴制药公司。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4277; [2] 余瑜，胡湘南，靳红卫，严焱和. 抗病毒新药膦甲酸钠的合成研究. 中国药物化学杂志，1994，4（1）：57－61；[3] McIntosh C L. Carboxyphosphonates. US 4018854，1977-04-19；[4] 余瑜，靳红卫，胡湘南，严焱和. 膦甲酸钠的合成. 中国医药工业杂志，1995，26（9）：390；[5] Jakupovic E and Stenhede J.




**用途**　为与艾滋病有关的卡氏肺囊虫肺炎（PCP）的二线治疗药物，用于轻度到中度的对标准疗法甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲噁唑耐药的 PCP 病人。

**生产厂家**　Wellcome 公司开发，1992 年上市。

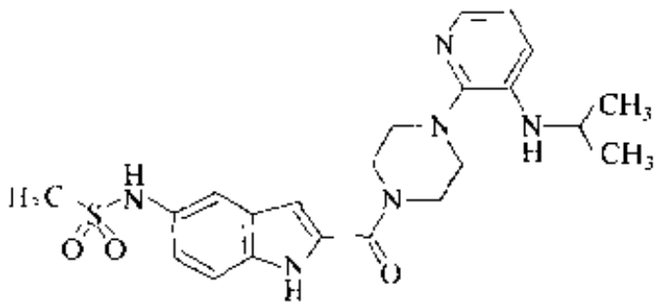
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 898; [2] Latter V S, Gutteridge W E and Hudson A T. Naphthoquinones for the treatment and prophylaxis of pneumocystis carinii infections, and novel naphthoquinones. EP 362996, 1990-04-11; [3] Latter V S and Gutteridge W E. US 4981874, 1991-01-01; [4] Hudson A T and Randall A W. Naphthoquinone derivatives. EP 123238, 1984-10-31; [5] Hudson A T and Randall A W. Naphthoquinone derivatives. US 5053432, 1991-10-01

## 02117　地拉韦定　Delavirdine　[136817-59-9]

**其它名称**　学名：1-[3-[(1-甲基乙基)氨基]-2-吡啶基]-4-[[5-[(甲磺酰基)氨基]-1*H*-吲哚-2-基]羰基]哌嗪；1-[3-[(1-Methylethyl) amino]-2-pyridinyl]-4-[[5-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]piperazine

别名：地拉夫定；U-90152；U-90152S；Rescriptor

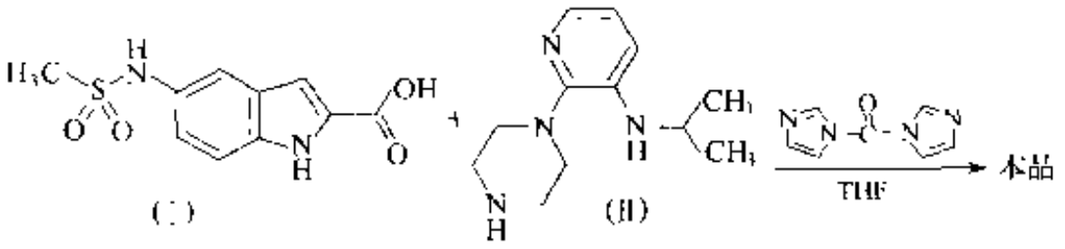
**结构式**




**分子式**　$C_{22}H_{28}N_6O_3S$　　**相对分子质量**　456.57

**性状**　从乙酸乙酯-己烷结晶，熔点 226～228℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）在四氢呋喃中，1,1′-羰基二咪唑存在下反应，可得产物。




(Ⅰ)　(Ⅱ)

**用途**　抗病毒药。双杂环芳烃取代的哌嗪（BHAP）类的可逆核糖核酸转录酶抑制剂，用于 HIV 的感染。

**生产厂家**　法玛西亚·普强公司（Pharmacia&Upjohn.P&U）开发，1997 年上市。

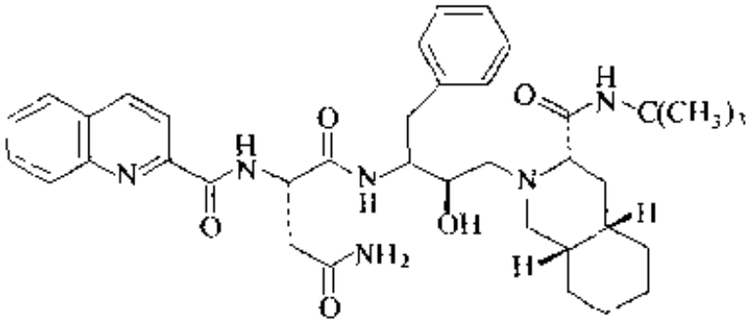
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2929; [2] Romero D L, Mitchell M A, Thomas R C, et al. Diaromatic substituted anti-aids compounds. WO 9109849, 1991-07-11

## 02118　沙奎那韦　Saquinavir　[127779-20-8]

**其它名称**　学名：[3*S*-[2[1*R**(*R**),2*S**],3*α*,4*aβ*,8*aβ*]]-*N*$^1$-[3-[3-[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]八氢-2(1*H*)-异喹啉基]-2-羟基-1-(苯基甲基)丙基]-2-[(2-喹啉羰基)氨基]丁二酰胺；[3*S*-[2[1*R**(*R**),2*S**],3*α*,4*aβ*,8*aβ*]]-*N*$^1$-[3-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)amino]carbonyl]octahydro-2(1*H*)-isoquinolinyl]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-2-[(2-quinolinylcarbonyl)amino]butanediamide

别名：双喹纳韦；Ro-31-8959；Ro-31-8959/003；Invirase

**结构式**



**分子式**　$C_{38}H_{50}N_6O_5$　　**相对分子质量**　670.85

**性状**　白色结晶性固体。$[\alpha]_D^{20}-55.9°$（*C*=0.5，甲醇）。21℃时水中的溶解度为 0.22g/100ml。

**制法**　*N*-邻苯二甲酰基-(S)-苯丙氨酰氯（Ⅰ）(31.35g, 0.1mol)和 1,1,2-三[(三甲硅基)氧]乙烯（Ⅱ）(62.8g, 0.215mol)混合，在 95～100℃下加热 4h。冷至室温，加入 40ml 0.6mol/L 盐酸水溶液和 100ml 二氧六烷的混合液。形成的二相溶液在 80～85℃下加热 30min 后，冷至室温。加入 15g 氯化钠，用乙醚提取（先

100ml后50ml）提取液合并，用饱和碳酸氢钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥，浓缩。剩余物用50ml乙酸乙酯和90ml正己烷结晶，得19.5g米色的固体，即为1-羟基-4-苯基-3(S)-邻苯二甲酰亚氨基-2-丁酮(Ⅲ)，收率63%，熔点108-112℃，$[\alpha]_D^{20}$ -187.9°（C=0.876，乙醇）。

化合物(Ⅲ)(34.09g，0.11mol)溶于80ml二氯乙烷，在搅拌下，加入二氢吡啶(DHP)(10.16g，0.12mol)和150mg对甲苯磺酸单水合物，在20℃下搅拌16h。反应液用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗，然后浓缩。剩余物溶于220ml四氢呋喃，在冰盐浴冷却和搅拌下，滴加溶于水（20ml）的硼氢化钠（10.8g，0.29mol）溶液，控制滴加的迅速以维持反应液的温度在0℃以下，加毕，在0℃继续搅拌15min，然后加水稀释，用2mol/L硫酸调至pH=7，蒸出大部分四氢呋喃，产生的溶液用二氯甲烷提取，提取液用盐水洗后浓缩。剩下的粗品溶于110ml吡啶，在搅拌下滴加甲磺酰氯（15.11g，0.13mol）。滴毕，在20℃下搅拌16h后浓缩。剩余物在乙酸乙酯和2mol/L硫酸水溶液之间进行分配。分出有机层，用盐水洗，浓缩。得到的产物溶于154ml乙醇，加入1.1g对甲苯磺酸单水合物，在20℃下搅拌1h，再在4℃下放置过夜。过滤收集析出的沉淀，用乙醇和乙醚洗，然后用乙醇重结晶，得12.62g白色固体，即为2(*R*)-(甲磺酰氧基)-4-苯基-3(S)-邻苯二甲酰亚胺基-1-丁醇(Ⅳ)，收率29%，熔点180～182℃，$[\alpha]_D^{20}$ -100.5°(C=0.4，甲醇)。

化合物(Ⅳ)(150g，0.386mol)溶于350ml二甲基甲酰胺中，在<30℃下，加入叔丁醇钾（47.5g，0.424mol）在250ml二甲基甲酰胺中的溶液，在20℃下搅拌1h。将反应液倾入1L甲苯、50ml浓盐酸和500g冰所成的混合液中。分层，分出的水层用甲苯（2×500ml）提取。提取液和有机层合并，依次用水（2×500ml）、饱和碳酸氢钠水溶液（500ml）、水（2×500ml）和盐水（2×500ml）洗，干燥，浓缩。剩余物用250ml甲醇浸渍后过滤，滤饼用200ml甲醇洗，得78.4g奶油色固体，为2(S)-[2-苯基-1(S)-邻苯二甲酰亚胺基乙基]环氧乙烷(Ⅴ)，收率69%，熔点180～182℃，$[\alpha]_D^{20}$ -155.2°（C=0.5，二氯甲烷）。

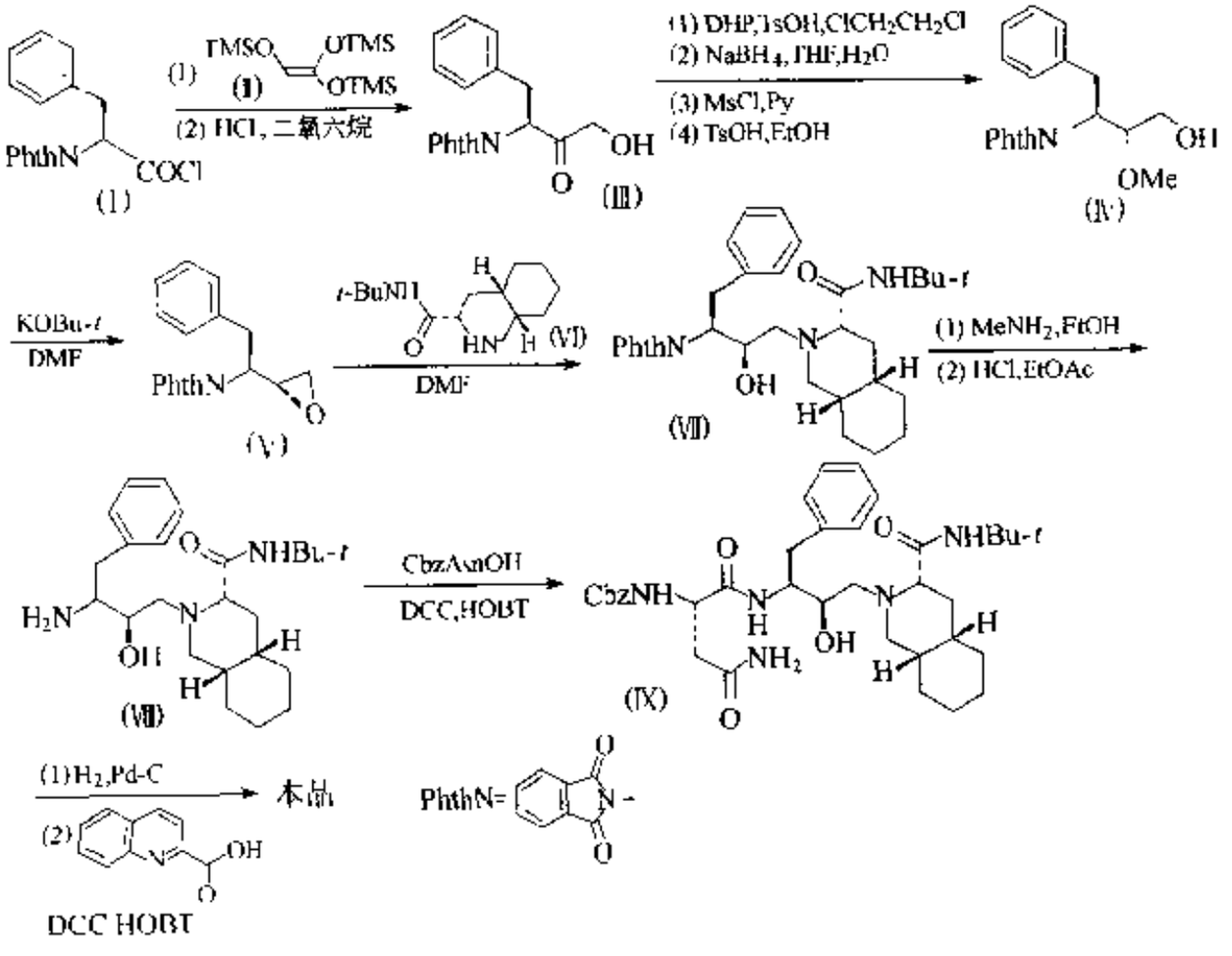
化合物(Ⅵ)(14.52g，61mmol)和化合物(Ⅴ)(17.87g，61mmol)溶于120ml二甲基甲酰胺，在120℃下加热8.5h，蒸去溶剂，剩余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出有机层，用盐水洗后浓缩，剩余物用硅胶柱层析，用乙醚-正己烷-甲醇(9.5:9.5:1)洗脱。得25.9g类白色化合物，即为*N*-叔丁基十氢-2-(2*R*)羟基-4-苯基-3(S)-邻苯二甲酰亚胺基丁基-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-甲酰胺(Ⅶ)，收率80%。用相同的溶剂结晶，可得用于分析的样品。

化合物(Ⅶ)(26.55g，50mmol)溶于100ml乙醇，加入25ml 33%甲胺的乙醇溶液，在室温下搅拌1h。浓缩，剩余物溶于250ml乙醇，加入250ml 4mol/L氯化氢的乙酸乙酯溶液，在室温下搅拌过夜。浓缩，剩余物溶于水，然后用乙酸乙

酯洗，并用固体碳酸钠碱化，再用二氯甲烷提取。提取液用盐水洗，浓缩。剩下的棕色固体用乙醚浸渍，得 17.48g 白色固体，为2-(3(*S*)-氨基-2(*R*)-羟基-4-苯基丁基)-*N*-叔丁基十氢-(4*a*S,8*a*S)-异喹啉-3(*S*)-甲酰胺（Ⅷ），收率 87%。熔点 173～175℃（乙腈重结晶），$[\alpha]_D^{20}$ 104.9°（*C*=0.5，甲醇）。

化合物(Ⅷ)(562mg，1.4mmol)溶于 20ml 四氢呋喃，在冰浴冷却下，加入苯氧羰基-L-门冬酰胺(CbzAsnOH)(372mg，1.4mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(189mg，1.4mmol)、二环己基碳化二亚胺(DCC)(317mg，1.54mmol)和 *N*-乙基吗啡(161mg，1.4mmol)。任反应液升至室温，并在室温下搅拌 64h。用乙酸乙酯稀释，过滤。滤液用 10%碳酸钠水溶液和盐水洗，浓缩。剩余物用硅胶柱层析，以二氯甲烷-甲醇(9:1)洗脱，得 438mg 产物，为 2-[3(S)-[[*N*-(苯氧羰基)-L-门冬酰基]氨基]-2(*R*)-羟基-4-苯基丁基]-*N*-叔丁基十氢-(4*a*S,8*a*S)-异喹啉-3(*S*)-甲酰胺(Ⅸ)，收率 48%。

化合物(Ⅸ)(4.76g，7.3mmol)溶于 73ml 乙醇，在 10%钯-炭催化剂存在下，室温和常压氢化 16h。过滤除去催化剂，滤液浓缩。剩余物溶于甲苯，再浓缩。剩余物再溶于 36.5ml 四氢呋喃，在冰浴冷却和搅拌下，加入喹啉-2-羧酸(1.26g，7.3mmol)、1-羟基苯三唑水合物（985mg，7.3mmol）、二环己基碳化二



亚胺（1.5g，7.3mmol）和 N-乙基吗啉（840mg，7.3mmol）。任反应液升至室温，搅拌 16h。过滤，滤液用水、10%碳酸钠水溶液和盐水洗。浓缩，剩余物用硅胶柱层析，用二氯甲烷-甲醇（92.5∶7.5）洗脱。得 3.09g 沙奎那韦，收率 63%，$[\alpha]_D^{20}$ -55.9°（C=0.5，甲醇）。

**用途**　抗病毒药。为选择性的 HIV 蛋白酶抑制剂。

**生产厂家**　Hoffmann-LaRoche 开发。

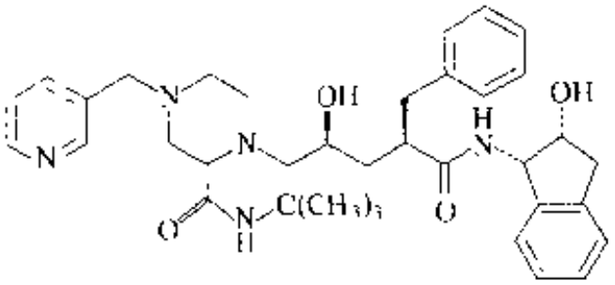
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8516; [2] Parkes K E B, Bushnell D J, Crackett P H, Dunsdon S J, Freeman A C, Gunn M P, Hopkins R A, Lambert R W, Martin J A, Merrett J H, Redshaw S, Spurden W C and Thomas G J. Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. JO C, 1994, 59 (13): 3656 ~ 3664; [3] Martin J A and Redshaw S. Amino acid derivatives. EP 432695, 1991-06-19; [4] Martin J A and Redshaw S. Amino acid derivatives. US 5196438, 1993-03-23; [5] Sato T and Izawa K. Process for producing optically active amides. US 5994545, 1999-11-30

## 02119　吲地那韦 Indinavir　[150378-17-9]

**其它名称**　学名：[1(1S,2R),5(S)]-2,3,5-三去氧-N-(2,3-二氢-2-羟基-1*H*-茚-1-基)-5-[2-[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]-4-(3-吡啶基甲基)-1-哌嗪基]-2-(苯基甲基)-D-赤式-戊酰胺；[1(1S,2R),5(S)]-2,3,5-Trideoxy-N-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1*H*-inden-1-yl)-5-[2-[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-4-(3-pyridinylmethyl)-1-piperazinyl]-2-(phenylmethyl)-D-erythro-pentonamide

别名：吲地纳韦；L-735524；MK-639；Crixivan

**结构式**



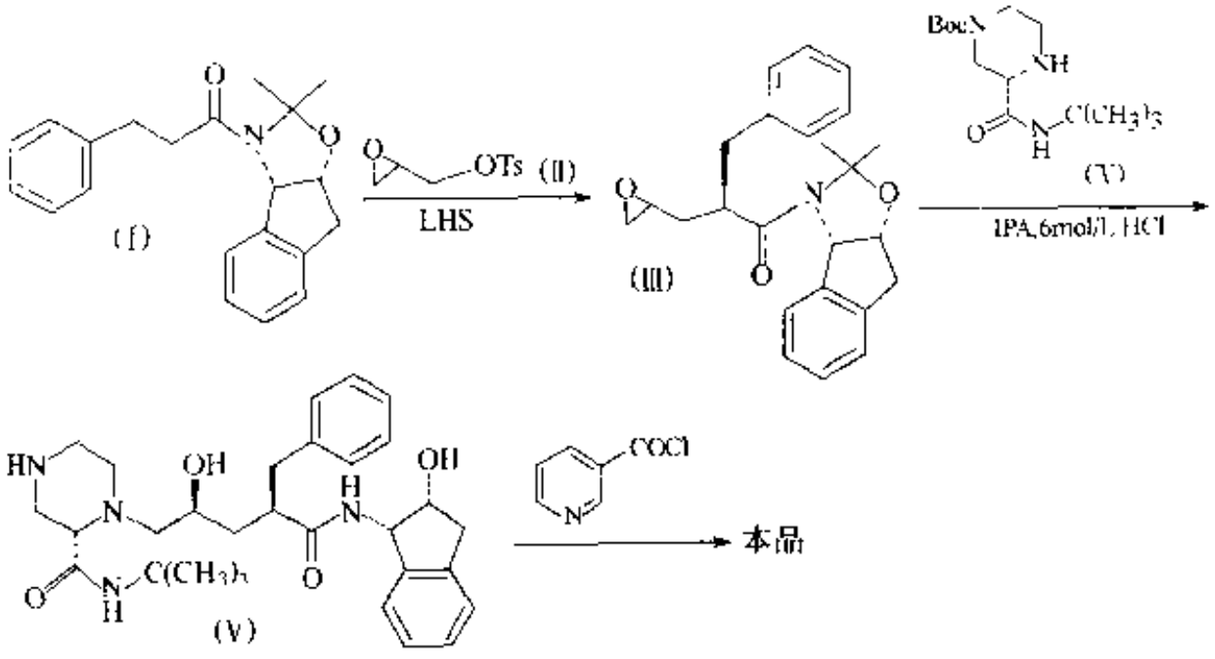
**分子式**　$C_{36}H_{47}N_5O_4$　　**相对分子质量**　613.80

**性状**　一水合物：从湿乙酸乙酯或乙酸异丙酯结晶，在 100℃以下失水，再结晶得到无水物，其熔点 153 ~ 154℃；第二种无水物熔点 167.5 ~ 168℃，水中溶解度（mg/ml）：0.015（无缓冲液），>1.5（pH=4.0）。$[\alpha]_D^{22}$ +24.1°（C=0.0133，氯仿）。

硫酸吲地那韦（Indinavir Sulfate）：$C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$，[157810-81-6]，以单乙醇合物出现，从无水乙醇结晶，软化点 135℃，熔点 150 ~ 153℃（分解）。失去乙醇或暴露在湿气中形成水合物

**制法**　在 -50℃下，将弱碱 Lithium hexamethyl disilazide（LHS）加到化合物

(Ⅰ) 和 (*S*)-(+)-脱水甘油醇甲苯磺酸酯 (Ⅱ) 的溶液中，然后升温至 25℃，反应可得 72%收率的化合物(Ⅲ)。(Ⅲ) 和化合物 (Ⅳ) 在异丙醇 (IPA) 中回流缩合，再加入 6mol/L 盐酸脱去 N 上的保护基，得到化合物 (Ⅴ)。最后和 3-吡啶羧酰氯反应，即得产物，收率 71%以化合物 (Ⅲ) 计。



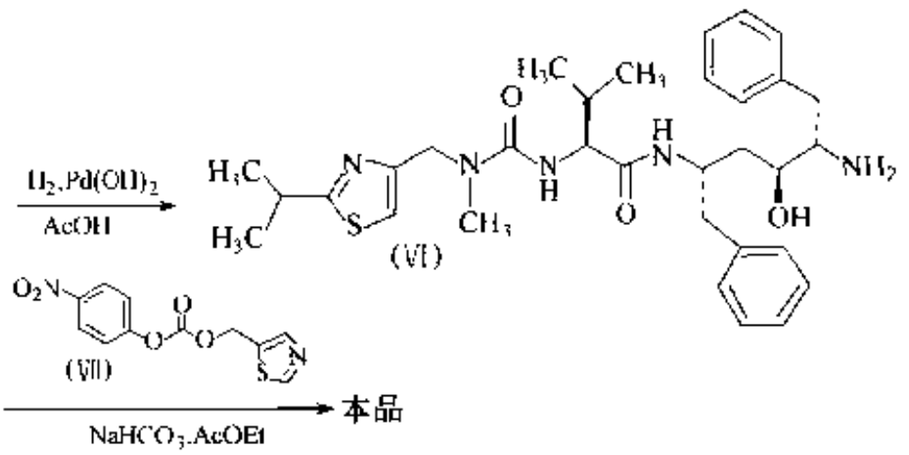

**用途** 抗病毒药。为一种新奇的羟基氨基戊烷酰胺类 HIV-1 蛋白酶抑制剂，用于治疗艾滋病。

**生产厂家** 美国 Merck & Co. 开发，1996 年在美国上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4979; [2] Askin D, Eng K K, Rossen K, et al. Highlydiastereoselective reaction of a chiral, non-racemi amide enolate with (S)-glycidyl tosylate. Synthesis of the orally active HIV-1 protease inhibitor L-735, 524. Tetrahedron Lett, 1994, 35 (5): 673～676; [3] Maligres P E, Upadhyay V, Rossen K, et al. Diastereoselective syn-epoxidation of 2-alkyl-4-enamides to epoxyamides: synthesis of the merck HIV-1 protease inhibitor epoxide intermediate. Tetrahedron Lett, 1995, 36 (13): 2195～2198; [4] Sun Y, Gortsema F P, Leblond C, et al. Process for indinavir intermediate. US 5981759, 1999-11-09; [5] Vacca G P, Dorsey B D, Guare J P, et al. HIV protease inhibitors useful for the treatment of aids. US 5413999, 1995-05-09; [6] Hof P R. Process for the preparation of (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol-(*R*, *R*)-tartrate methanol solvate. EP 890571, 1999-01-13

## 02120 瑞托那韦 Ritonavir [155213-67-5]

**其它名称** 学名：[5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]-10-羟基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二氧-8,11-双(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮杂十三-13-酸 5-噻唑基甲基酯；[5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methyethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis




**用途** 抗病毒药。拟肽的 HIV-1 蛋白酶抑制剂，用于治疗艾滋病。

**生产厂家** 美国 Abbott 开发，1996 年在美国上市。

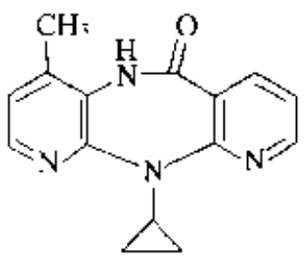
**参考资料** [1] Merck Index 12th：8402；[2] Kempf D J，Norbeck D W，Sham H L，et al. Retroviral protease inhibiting compounds. WO 9414436，1994-07-07；[3] Beliani P，Frigerio M and Castoldi P. A process for synthesis of ritonavir. WO 0121603，2001-03-29

## 02121 奈韦拉平 Nevirapine [129618-40-2]

**其它名称** 学名：11-环丙基-5,11-二氢-4-甲基-6*H*-二吡啶并[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]二氮杂䓬-6-酮；11-Cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]diazepin-6-one

别名：奈夫拉平；BI-RG-587；Viramune

**结构式**

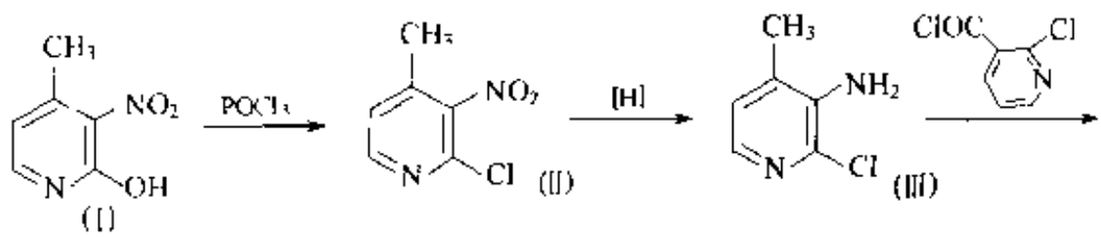


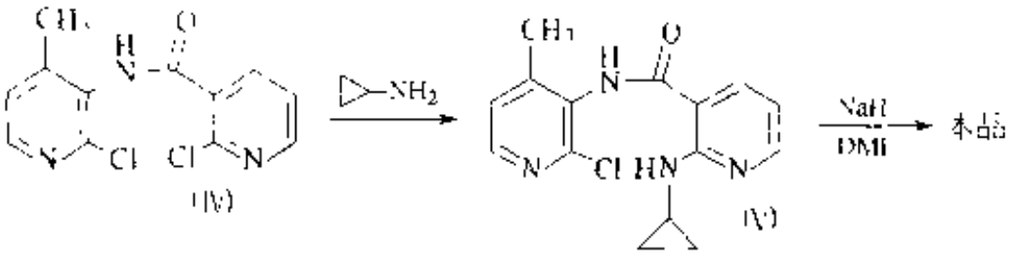
**分子式** $C_{15}H_{14}N_4O$

**相对分子质量** 266.30

**性状** 从吡啶-水结晶，熔点 247～249℃。pKa 2.8。亲油性；分配系数 83。水中溶解度：约 0.1mg/ml（pH 值中性）；在 pH<3 时易溶。

**制法** 2-羟基-4-甲基-3-硝基吡啶（Ⅰ）经三氯氧磷氯化，生成物（Ⅱ）经还原得到 3-氨基-2-氯-4-甲基吡啶（Ⅲ）。（Ⅲ）再用 2-氯烟酰氯酰胺化为化合物（Ⅳ），然后和环丙胺缩合得化合物（Ⅴ）。（Ⅵ）在氢化钠作用下，在二甲基甲酰胺中回流，得到奈韦拉平。






**用途**　逆转录酶抑制剂。用于治疗艾滋病。

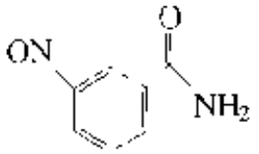
**生产厂家**　德国 Boehringer Ingelheim 开发，1996 年在美国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6573; [2] Hargrave K D, Schmidt G, Engel W, et al. 5,11-Dihydro-6*H* dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepines and their use in the prevention of treatment of HIV inflection. EP 429987, 1991-06-05; [3] Schneider H and Christmann A. Process for preparing nevirapine. US 5569760, 1996-10-29

## 02122　3-亚硝基苯甲酰胺　3-Nitrosobenzamide　[144189-66-2]

**其它名称**　别名：NOBA

**结构式**

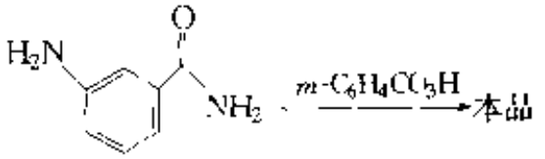


**分子式**　$C_7H_6N_2O_2$

**相对分子质量**　150.14

**性状**　淡黄色固体。在 135℃以上变黑，在 150～160℃软化并聚合；熔点 240～250℃（分解）。其溶液为深绿色。UV/VIS 最大吸收（无水乙醇）：218，304，750nm（ε15000，5350，37.6）。

**制法**　3-氨基苯甲酰胺的溶液用间氯过苯甲酸氧化，有机层置冷凝器中 72h，缓慢析出黄色固体，即为 3-亚硝基苯甲酰胺。




**用途**　抗反转录病毒药。能够移去病毒粒子蛋白中反转录病毒型的锌，而具有抗反转录病毒的作用。

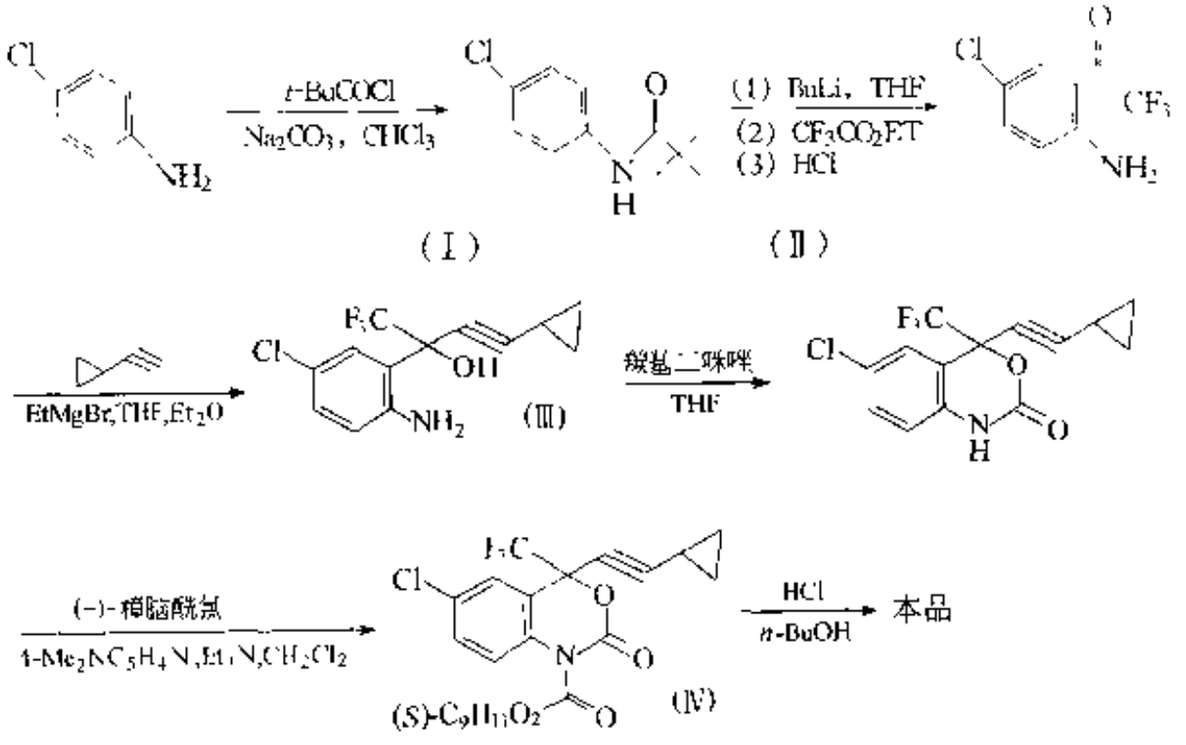
**生产厂家**　Octamer 开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6732; [2] Kun E and Mendeleyev J. Adenosine diphosphorbose polymerase binging nitroso aromatic compounds useful as anti-tumor and anti-retroviral agents. WO 9307868, 1993-04-29

## 02123　艾法韦瑞　Efavirenz　[154598-52-4]

**其它名称**　学名：(S)-6-氯-4-(环丙基乙炔基)-1,4-二氢-4-三氟甲基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2-酮；(S)-6-Chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-

在氩气保护和60℃下，将7.50g化合物（Ⅳ）溶于150ml正丁醇，再加入10ml 1mol/L盐酸，在60℃反应72h，用碳酸氢钠水溶液中和，减压移去正丁醇剩余物溶于150ml四氢呋喃，加入50ml 2mol/L氢氧化钾，在室温反应3h，用乙酸乙酯稀析后，用水洗2次，盐水洗1次。干燥，减压浓缩。剩余物用己烷重结晶，得3.43g白色结晶的Efavirenz，熔点131～132℃。




**用途**　非核苷类逆转录酶抑制剂。与其它病毒逆转录酶抑制剂联合使用，用于HIV-1感染病人的治疗。

**生产厂家**　美国Merck公司研制，Dupont公司1999年2月在美国首次上市；同年7月在加拿大、德国和英国上市。

**参考资料**　[1] Young S D, Tran L O, Britcher S F, et al. Benzoxazinones as inhibitors of HIV reverse transcriptase　EP 582455, 1994-02-09; [2] Frey L F, Tillyer R D and Grabowski E J J　Efficient synthesis of a 1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one　US 5922864, 1999-07-13; [3] Frey L F, Grabowski E J J and Tillyer R D. Efficient synthesis of a 1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one　US 6114569, 2000-09-05; [4] Radesca L A, Maurin M B, Rabel S R, et al. Crystalline efavirenz. WO 9964405, 1999-12-16

## 第二节　抗真菌感染药物

抗真菌感染药物，按真菌感染机体的部位可分为抗浅表真菌感染和抗深部真菌感染的药物。如按化学结构来分类，可分为抗生素类、氮唑类、烯丙胺类、嘧啶类、吡酮类等。某些消毒防腐药也具有杀真菌的作用，可用于浅表霉菌的感染。

嘧啶类抗真菌药物中，只有氟胞嘧啶。吡酮类抗真菌药物中，也只有环吡

酮胺。

氮唑类抗真菌药物是抗真菌药物中发展最快的一类，又可细分为咪唑类和三唑类，这类药物抗菌谱广、毒性低、耐受性好，普遍应用于临床。

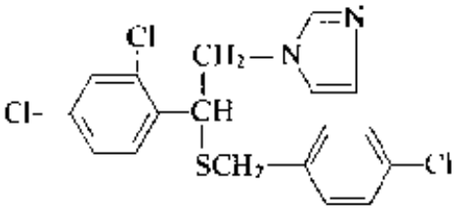
烯丙胺类抗真菌药物虽有发展，但远没有氮唑类发展快。

## 02206　硫康唑　Sulconazole　[61318-90-9]

**其它名称**　学名：1-[2-[(4-氯苯基)甲硫基]-2-(2,4-二氯苯基)乙基]-1*H*-咪唑；1-[2-[(4-chlorophenyl)methylthio]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

别名：Exelderm；RS-44872；Myk；Sulcosyn

**结构式**



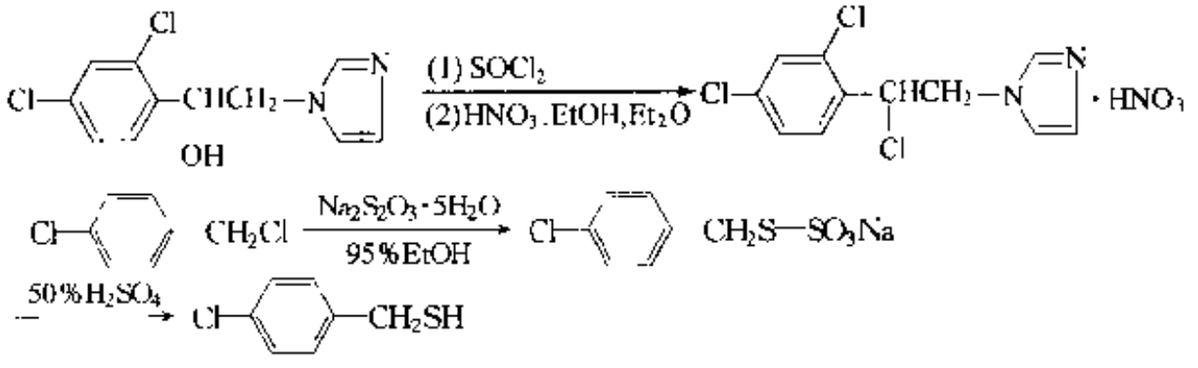
**分子式**　$C_{18}H_{15}Cl_3N_2S$

**相对分子质量**　397.74

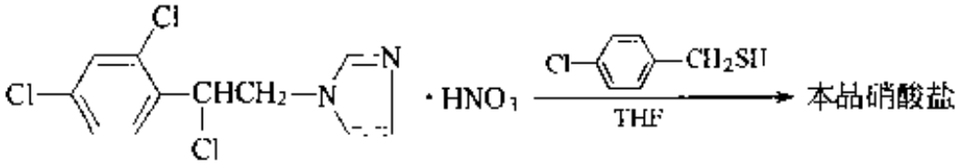
**性状**　结晶，熔点 130～131.5℃。

硝酸硫康唑（Sulconazole Nitrate）：$C_{18}H_{15}Cl_3N_2S\cdot HNO_3$。[61318-91-0]。白色结晶或结晶性粉末，无味或略有异味。易溶于二甲基甲酰胺，溶于甲醇，微溶于冰醋酸，难溶于乙醇、丙酮或氯仿，几不溶于水。熔点 130.5～132℃（丙酮）。

**制法**　方法 1：以益康唑或咪康唑制备中的中间体为原料，和氯化亚砜回流后把羟基置换成氯。另外，对氯苄基氯溶于 95% 乙醇，然后将其加到硫代硫酸钠的溶液中，再滴加 50% 硫酸酸化，得对氯苄硫醇。

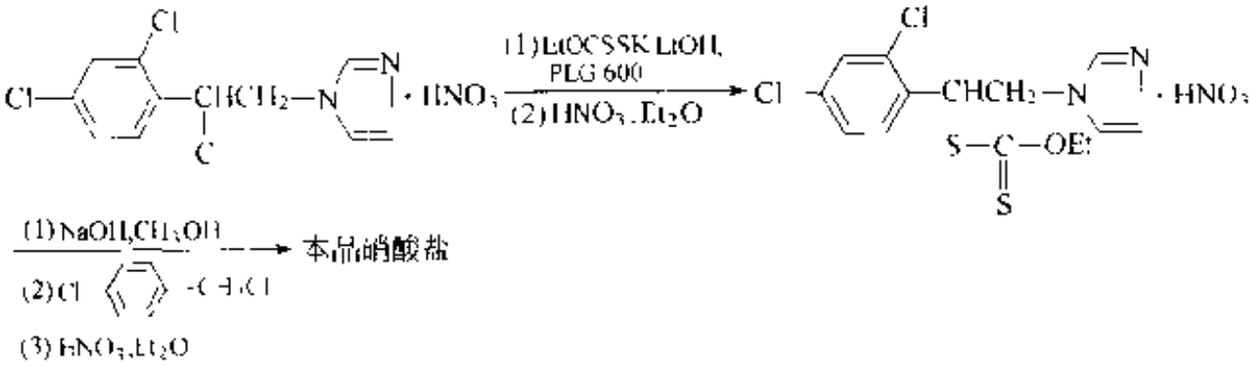


上述得到的两个中间体在四氢呋喃中，于室温下缩合，再经硝酸酸化得硝酸硫康唑。



方法 2：从益康唑或咪康唑的中间体氯化得到的氯化物，在无水乙醇中，相转移催化剂 PEG 600 存在下，和乙基黄原酸钾在室温下搅拌，反应液处理后用

硝酸酸化，得乙基黄原酸酯硝酸盐中间体。该中间体溶于甲醇，先用氢氧化钠使其游离，然后加入对氯苄基氯缩合，硝酸酸化得硝酸硫康唑。



**规格**　硝酸硫康唑：按干燥品计算，含不少于98.0%和不大于102.0%的$C_{18}H_{15}Cl_3N_2S\cdot HNO_3$；在真空中于80℃加热3h，其失重应不大于1.0%；炽灼残渣应不大于0.1%

**用途**　广谱抗真菌药，对发癣菌、门色念珠菌尤为有效，对其它病原体如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、白喉杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、沙门杆菌及霍乱弧菌等也有抑制作用。临床对足癣、股癣、体癣等皮肤真菌性疾病的治疗、优于克霉唑、益康唑、咪康唑，且复发率较低。

**生产厂家**　英国ICI公司开发，1985年上市。

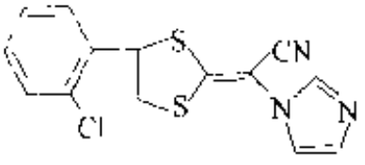
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9062; [2] 周延森，李永福，王杏新，杨洪勤　抗真菌药硫康唑的合成. 中国医药工业杂志，1991，22(6)：248～250；[3] 美国药典. 23版：1448

## 02207　拉诺康唑　Lanoconazole　[101530-10-3]

**其它名称**　学名：(±)-(*E*)-α-[4-(2-氯苯基)-1,3-二硫戊烷-2-亚基]-1*H*-咪唑-1-乙腈；(±)-(*E*)-α-[4-(2-Chlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1*H*-imidazole-1-acetonitrile

别名：兰诺康唑；NND-318；TJN-318；Latoconazole；Astat

**结构式**



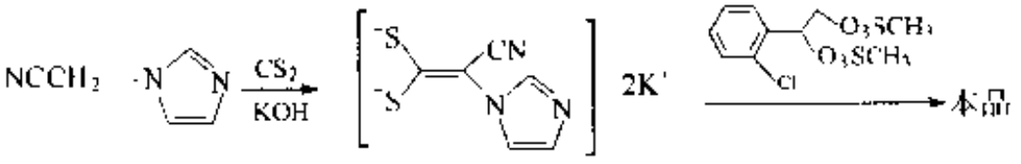
**分子式**　$C_{14}H_{10}ClN_3S_2$

**相对分子质量**　319.84

**性状**　淡黄色结晶，熔点141.5℃。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：3224，2715，993，652口服；2158，1743，1655，2596腹腔注射；全部>5000皮下注射。急性毒性$LD_{50}$大鼠致死量：>5000mg/kg。

**制法**　2-(1-咪唑基)乙腈与二硫化碳和氢氧化钾在二甲基甲酰胺中反应得连二硫酸酯的二钾盐，然后和1-(2-氯苯基)-1,2-二(甲磺酰氧基)乙烷环合，经硅

胶柱层析分离（*E*）和（*Z*）异构体，而得拉诺康唑。



**用途**　抗真菌药。在临床研究中。

**生产厂家**　Nihon Nohyaku公司开发。

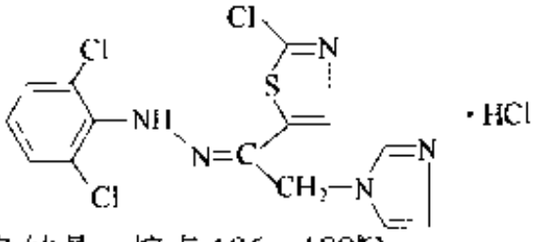
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5370；[2] 卡金生译. Lanoconazole. 国外医药——抗生素分册，1994，15（4）：301－302，274；[3] Seo A，Kanno H，Hasegawa N，et al. Ketene S，S-acetalderivative，a process for manufacturing thereof and a method for curing mycosis by administering it. US 4636519，1987-01-13

## 02208　盐酸齐诺康唑　Zinoconazole Hydrochloride　[80168-44-1]

**其它名称**　学名：(*E*)-1-(5-氯-2-噻吩基-2-(1*H*)-咪唑-1-基)乙酮(2,6-二氯苯基)腙盐酸盐；(*E*)-1-(5-chloro-2-thienyl)-2(1*H*)-imidazol-1-yl) ethanone(2,6-dichlorophenyl)hydrazone hydrochloride

别名：E-851

**结构式**

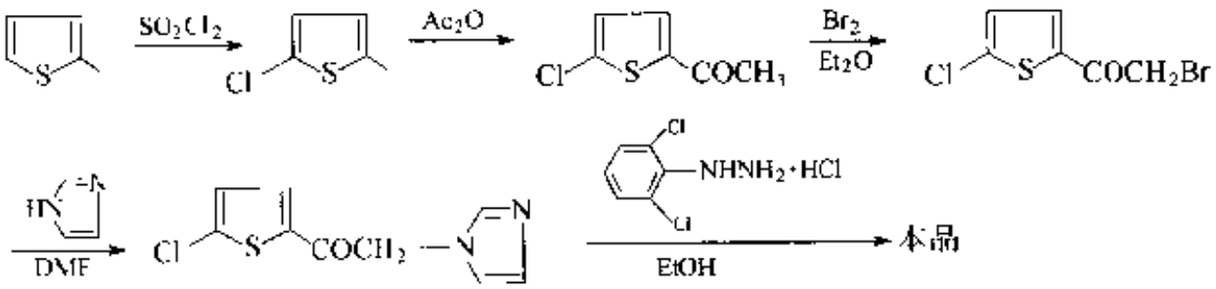


**分子式**　$C_{15}H_{11}Cl_3N_4S\cdot HCl$

**相对分子质量**　422.15

**性状**　淡黄色结晶。熔点186～188℃。

**制法**　以噻吩为原料，经氯化、酰化得5-氯-2-乙酰噻吩。在乙醚中于低温滴加溴，进行侧链溴化，得5-氯-2-（溴乙酰）噻吩。接着在二甲基甲酰胺中，于低温下和咪唑缩合后；再和2,6-二氯苯肼盐酸盐在无水乙醇中回流，得到产品。



**用途**　生开发中。据报道，齐诺康唑不仅口服效果好，毒性小，而且作用快而强，对多种浅部和深部的真菌感染都有效。是个值得进一步研究和开发的抗真菌化合物。

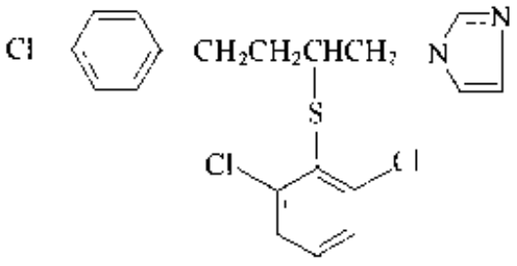
**参考资料**　贺全山，刘丽琳. 齐诺康唑及其类似物的合成与抗真菌活性. 中国医药工业杂志，1993，24（4）：153～156

## 02209　布康唑　Butoconazole　[64872-76-0]

**其它名称**　学名：(±)-1-[4-(4-氯苯基)-2-[(2,6-二氯苯基)硫]丁基]-1*H*-咪唑；(±)-1-[4-(4-Chlorophenyl)-2-[(2,6-dichlorophenyl)thio]butyl]-1*H*-imidazole

别名：RS-35887；Femstat；Gynomyk

**结构式**



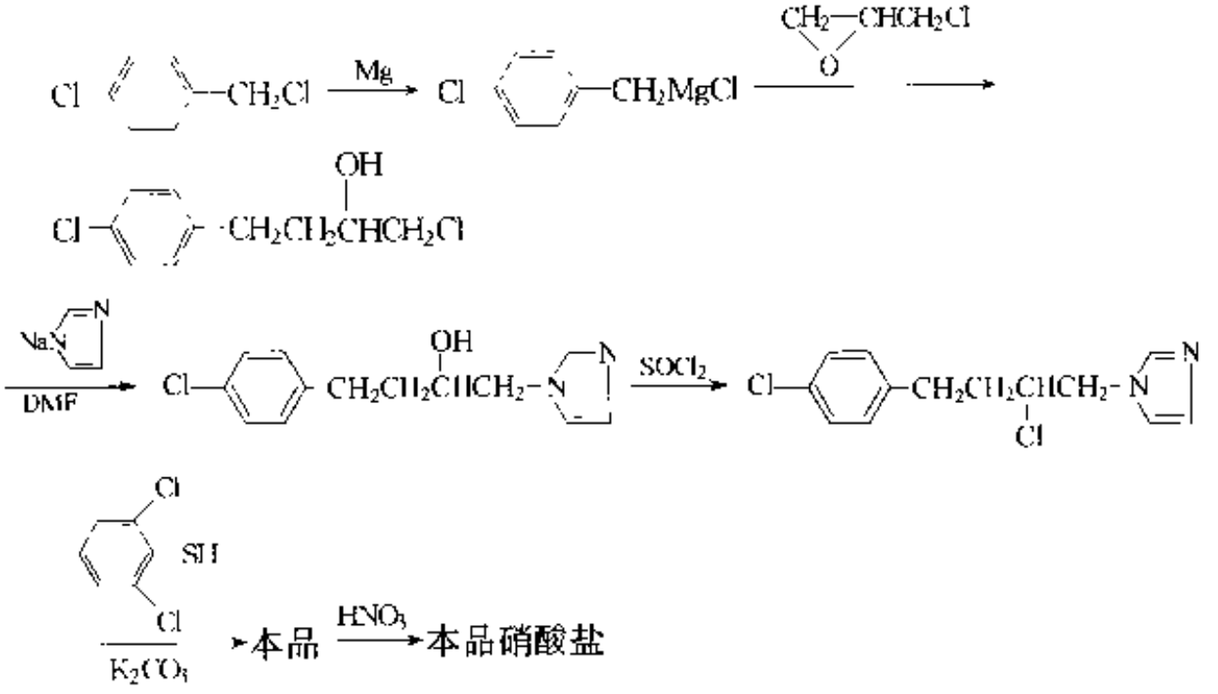
**分子式**　$C_{19}H_{17}Cl_3N_2S$

**相对分子质量**　411.78

**性状**　从环己烷得到结晶，熔点 68～70.5℃。

硝酸布康唑（Butoconazole Nitrate）：$C_{19}H_{17}Cl_3N_2S\cdot HNO_3$，[64872-77-1]。从丙酮-乙酸乙酯得到无色片状结晶，熔点 162～163℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，雄大鼠，雌大鼠（mg/kg）：＞3200，＞3200，1720 口服；＞1600，940，940 腹腔注射。

**制法**　以对氯苄基氯为原料，转化为格氏试剂后，和氯代环氧丙烷反应，得 1-氯-4-对氯苯基丁醇-2。引入咪唑基，再把羟基转化为氯后，引入2,6-二氯苯硫酚，得布康唑，用硝酸酸化可得布康唑硝酸盐。



**规格**　硝酸布康唑：按干燥品计算，含不少于 98.0% 和不大于 102.0% 的 $C_{19}H_{17}Cl_3N_2S\cdot HNO_3$；在 60℃ 下真空加热 3h，其失重应不大于 1.0%；炽灼残渣应不大于 0.1%。

**用途**　咪唑类抗真菌药。对白色念珠菌、热带念珠菌和该属其它种引起的阴道感

染有高效，用于念珠菌引起的外阴道真菌感染。

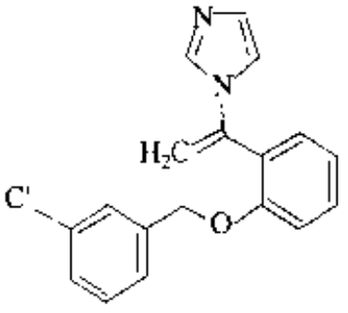
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1561；[2] 美国药典．23 版：239

## 02210　氯康唑　Croconazole　[77175-51-0]

**其它名称**　学名：1-[1-[邻-(间氯苄氧基)苯基]乙烯基]-1*H*-咪唑；1-[1-[2-[(3-Chlorophenyl)methoxy]phenyl]ethenyl]-1*H*-imidazole

别名：Cloconazole；710674-S；Pilzcin

**结构式**



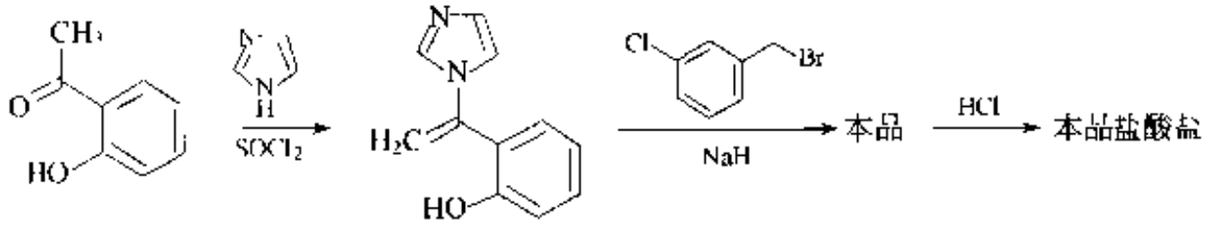
**分子式**　$C_{18}H_{15}ClN_2O$

**相对分子质量**　310.78

**性状**　溶于乙酸乙酯。熔点 72～73℃。

盐酸氯康唑（Cloconazole Hydrochloride）：$C_{18}H_{15}ClN_2O\cdot HCl$。[77174-66-4]。在乙酸乙酯和乙腈中结晶，熔点 148.5～150℃。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：7000 皮下注射，2500 口服。

**制法**　2-羟基苯乙酮和咪唑及氯化亚砜反应，得到的产物再和 2-氯苄基溴及氢化钠反应，得氯康唑，酸化得盐酸氯康唑。




**用途**　咪唑类抗真菌药，作用和其它咪唑类抗真菌药相似。用于足癣、体癣、股癣、手癣、间擦性疹等。

**生产厂家**　日本盐野义公司开发，1986 年 1 月上市。

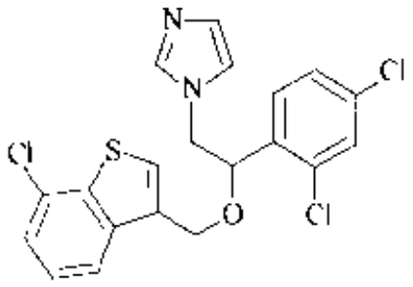
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：2429；[2] Masaru Ogata，Tawara K，Watanabe Y，et al．Novel benzylimidazole drivatives．US 4328348，1982-05-04

## 02211　硝酸芬替康唑　Fenticonazole Nitrate　[73151-29-8]

**其它名称**　学名：1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-[[4-(苯硫代)苯基]甲氧基]乙基]-1*H*-咪唑硝酸盐；1-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[[4-(phenylthio)phenyl]methoxy]ethyl]-1*H*-imidazole mononitrate

别名：Lomexin；Rec-15-1476；Falvin；Fentiderm；Fentigyn

**结构式**



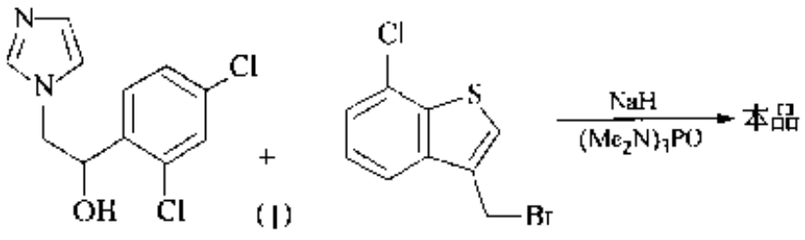
**分子式**　$C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$

**相对分子质量**　437.78

**性状**　熔点 146～147℃。

硝酸舍他康唑（Sertaconazole Nitrate）：$C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS \cdot HNO_3$。[99592-39-9]。白色结晶性粉末，无臭。易溶于乙醇（1.7%）或氯仿（1.5%），微溶于丙酮（0.95%），极微溶于正辛醇（0.069%），几不溶于水（＜0.01%）。pKb 7.26。熔点 158～160℃。UV 最大吸收（甲醇）：302.3（$A_{1cm}^{1\%}$ 79.8），292.9，260.3nm。

**制法**　在氮气保护下，将氢化钠（约 50%）（1.60mmol）用六甲基磷酰胺（HMPT）（3×5ml）洗 3 次。在 0℃和剧烈搅拌下，加入化合物（Ⅰ）（0.372g，1.45mmol）（其制备可参见 Godefroi E F，et al. J Med Chem，1969，12：784）在 5ml 六甲基磷酰胺的溶液，在 0℃下搅拌至氢气放出停止，再在 50℃下搅拌 1h。冷至 0℃，在搅拌下，缓慢加入溶于 5ml 六甲基磷酰胺的 2-（溴甲基）苯并[*b*]噻吩（0.42g，1.60mmol）（其制备参见 Cuberes M，et al. Magn Reson Chem，1985，23：814），在室温下搅拌 5h。加入乙醚和水进行分配。分出有机层，水洗，干燥，浓缩。剩余物用硅胶层析提纯，得舍他康唑，收率 62%，熔点 146～147℃。




**用途**　对病原性酵母菌，革兰阳性细菌，皮真菌，条件性丝状真菌等有广谱抗菌活性。用于局部浅表皮真菌病，阴道念珠菌病和花斑糠疹。

**生产厂家**　西班牙 Ferrer 公司开发，1992 年上市。

**参考资料**　[1] Foguet R，et al. Arzneimittel-Frsch，1992，42：689～774；[2] Foguel R，Moreno M，Raga M，et al. 1*H*-Imidazole derivative compounds and pharmaceutical compositions containing the same. US 5135943，1992-08-04；[3] Merck Index 12th：8610

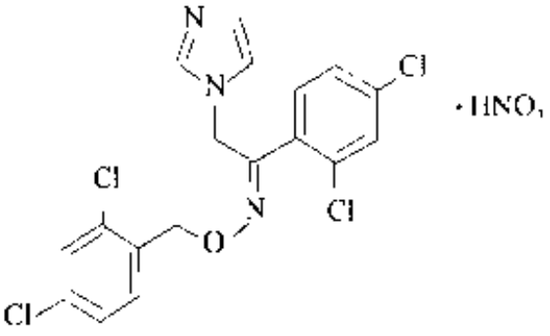
## 02213　硝酸奥昔康唑　Oxiconazole Nitrate　[64211-46-7]

**其它名称**　学名：(*Z*)-1-(2,4-二氯苯基)-2-(1*H*-咪唑-1-基)乙酮 *O*-[(2,4-二氯苯

基)甲基]肟,硝酸盐;(*Z*)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]oxime mononitrate

别名：硝酸肟康唑；Sgd-301-76；Ro-13-8996；Gyno-Myfungar；Myfungar；Ocera；Oxistat

**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{14}Cl_4N_4O_4$

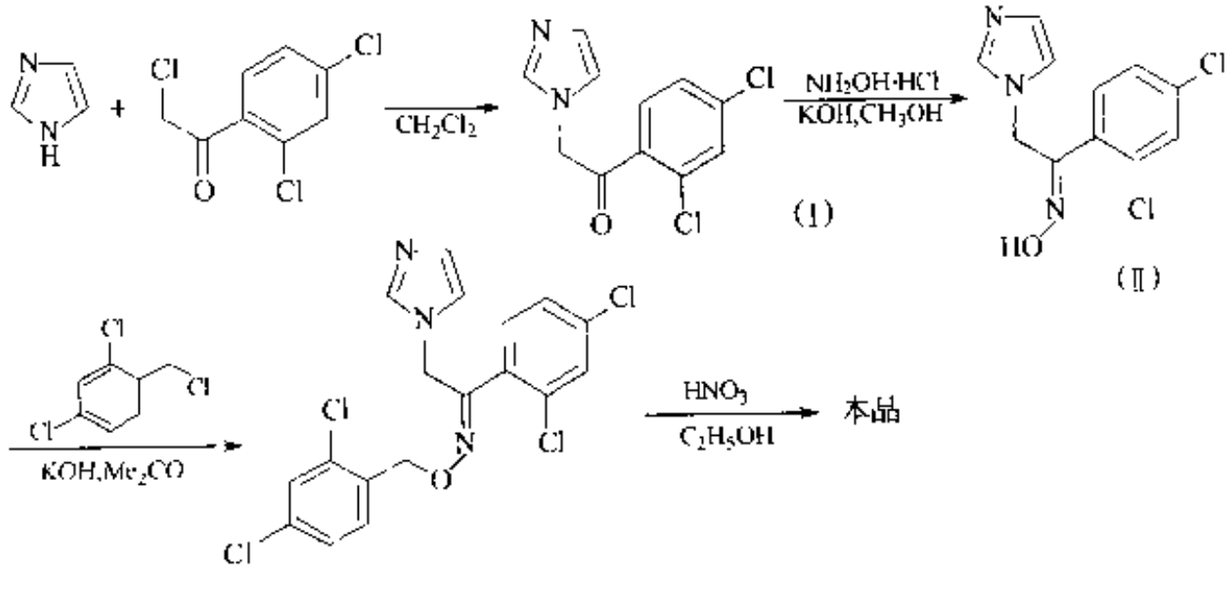
**相对分子质量**　492.14

**性状**　从乙醇结晶，熔点 137～138℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：3850 口服，460 腹腔注射，47 静脉注射。

**制法**　110.1g（1.62mol）咪唑悬浮于 550ml 二氯甲烷，在 0～5℃和剧烈搅拌下，于约 6h 内加入 120.5g（0.54mol）α，2，4-三氯苯乙酮溶于 180ml 二氯甲烷的溶液，加毕再搅拌 1h，然后于室温下搅拌过夜。减压蒸去溶剂（低于 40℃），在剧烈搅拌下将剩余物溶于 600ml 水。过滤析出的沉淀，用水洗。得到的粗品可直接用于下步反应，如用甲醇重结晶，可得无色的化合物（Ⅰ）的结晶，熔点76.5～78.5℃，收率 90%。

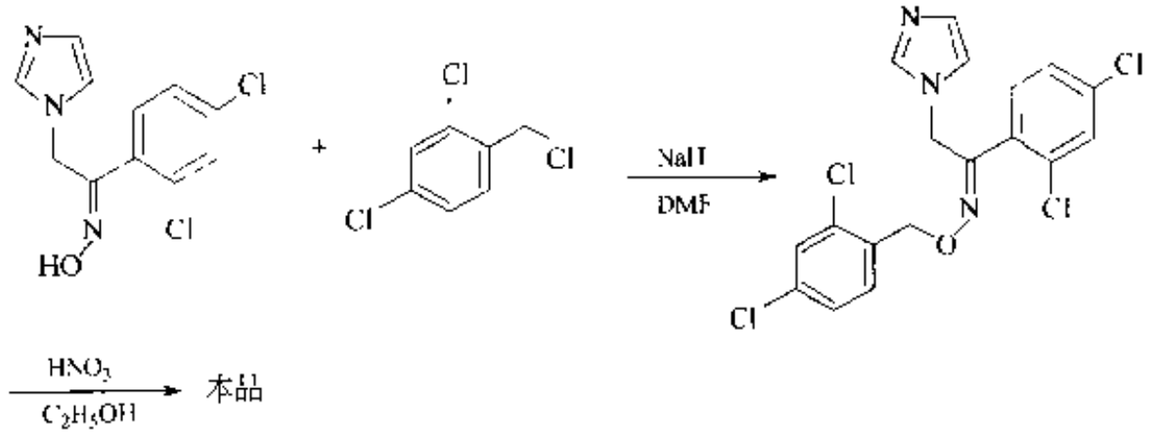
124g（0.49mol）化合物（Ⅰ）溶于 620ml 甲醇，加入 50.7g（0.73mol）盐酸羟胺和 81.8g 氢氧化钾，然后回流搅拌 1h。冷却，加入 533ml 5%的盐酸，1h 后，过滤析出的固体，用水洗，干燥，再用乙二醇甲乙醚重结晶，得无色的化合物（Ⅱ），收率 89%，熔点 227～229℃。

206.4g(0.76mol)化合物(Ⅱ)悬浮于100ml丙酮,在剧烈搅拌下,加入



磨细的45g氢氧化钾（含量约为90%）。无须加热，悬浮物会完全溶解。1h后，一次性加入156.4g（0.8mol）2,4-二氯苄基氯。继续搅拌4h后，加入150ml水，再加入600ml 2mol/L硝酸。过滤析出的红色固体，用乙醇重结晶，得无色的硝酸奥昔康唑结晶，收率63%，熔点139.5～140.5℃。

也可从如下方法制得。13.5g的1-(2,4-二氯苯基)-2-（1*H*-咪唑-1-基）乙酮肟溶于100ml二甲基甲酰胺，再加入1.2g氢化钠，搅拌并任其放热。当氢气逸出停止后，在搅拌下滴加9.8g 2,4-二氯苄基氯溶于10ml二甲基甲酰胺的溶液，继续搅拌2h。在80℃的水浴上加热使反应完全，减压浓缩，剩余物溶于100ml乙醇。过滤除去不溶物后，加入300ml 2mol/L的硝酸一起搅拌。放置使沉淀沉降，倾去液体，再用乙醇重结晶，得5.2g硝酸奥昔康唑，熔点137～138℃。




**用途**　广谱抗真菌药。适用于各种真菌感染，如花斑癣、股癣、足癣、脂溢性皮炎、寻常型痤疮等的治疗。

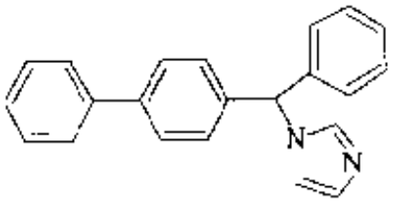
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7071;　[2] Mixich G and Thiele K. Ein beitraag zur stereospezifischen synthese von antimykotisch wirksamen imidazolyloximaethern. Arzneimittel-Forsch, 1979, 29(10):1510～1513

## 02214　联苯苄唑　Bifonazole　[60628-96-8]

**其它名称**　学名：1-[(1,1′-联苯)-4-基苯基甲基]-1*H*-咪唑;1-[(1,1′-Biphenyl)-4-ylphenylmethyl]-1*H*-imidazole

别名：白呋唑；Bay h 4502；Amycor；Azolmen；Bedriol；Mycospor；Mycosporan

**结构式**



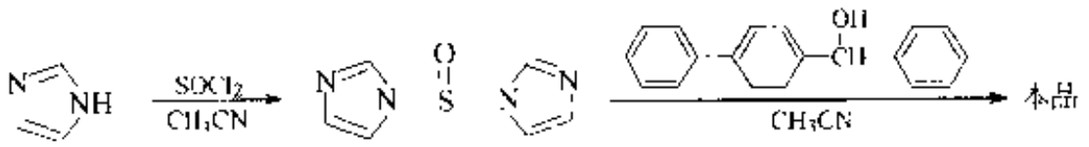
**分子式**　$C_{22}H_{18}N_2$

**相对分子质量**　310.40

**性状**　从乙腈结晶，熔点142℃。有强亲脂性。溶于醇、二甲基甲酰胺、二甲亚

砜、pH=6时水中的溶解度：<0.1mg/100ml。在pH=1～12的水溶液中稳定，急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠，大鼠（mg/kg）：2629，2854 口服。

**制法**　13.6g 咪唑和 3.5ml 氯化亚砜在 150ml 乙腈中反应，生成1,1′-亚磺酰基双(咪唑)；再往该反应液中加入 13gα-联苯基苄醇，在室温下反应 15h，得 8.7g 联苯苄唑。




**用途**　新型咪唑类局部抗真菌药。适用于手癣、足癣、体癣、股癣、花斑癣、阴囊癣以及皮肤褶皱部分的真菌感染的治疗。

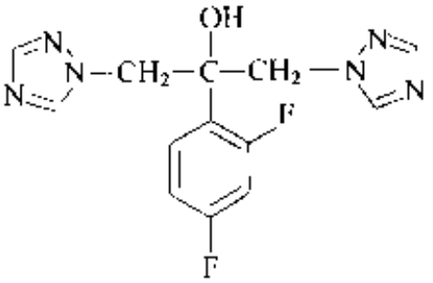
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1260;　[2] Benigni F and Radice M. Verfahren zur Darstellung von 1-(Biphenylyl) benzyl)-imidazol. DD 249268, 1987-09-02;　[3] Regel E, Draber W, Buechel K H, et al.Substituted azol-1-ylmethanes. US 4118487, 1978 10-03

## 02215　氟康唑　Fluconazol　[86386-73-4]

**其它名称**　学名：2-(2,4-二氟苯基)-1,3-双(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-2-丙醇；2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol

别名：大扶康；三维康；Biozolene；Diflucan；Elazor；Triflucan；FCZ；UK-49858

**结构式**

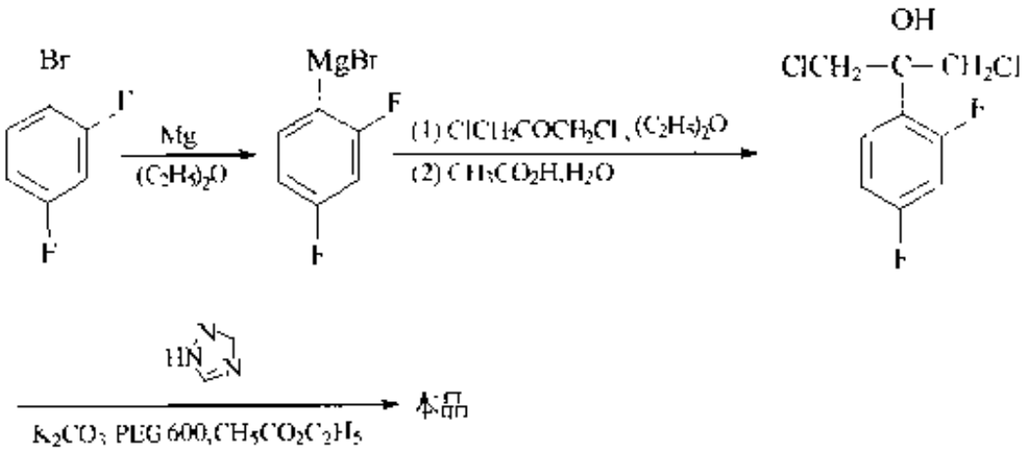



**分子式**　$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

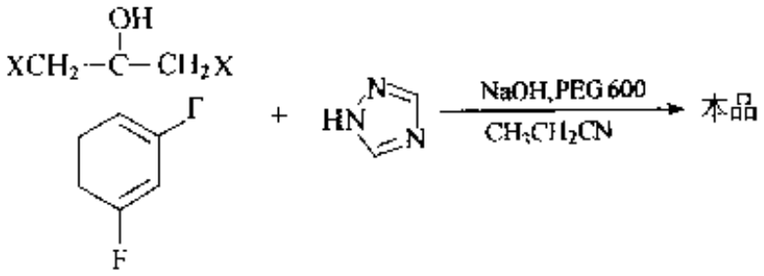
**相对分子质量**　306.27

**性状**　白色至带黄白色结晶性粉末，略有异臭，味苦。易溶于冰醋酸，甲醇或乙醇，难溶于水，几不溶于乙醚，熔点 137～141.6℃，或熔点 138～140℃（从乙酸乙酯-己烷中得到）。

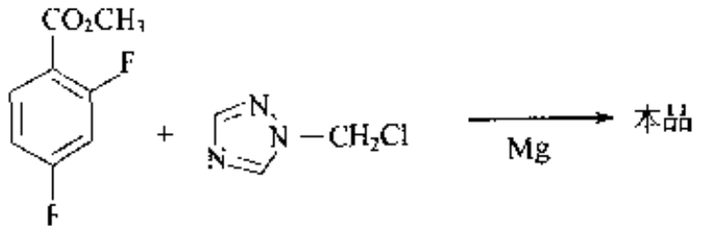
**制法**　方法 1：从甲酰胺、水合肼和 85%甲酸可得 1*H*-1,2,4-三唑。从间苯二胺可得间二氟苯，再溴化得2,4-二氟溴苯。镁溶于无水乙醚中，在超声波辐射下滴加2,4-二氟溴苯的乙醚溶液，然后在冰浴冷却下滴加1,3-二氯丙酮的乙醚溶液，室温搅拌过夜　加入冰醋酸和水。分出的有机层干燥后浓缩。浓缩液和三唑、碳酸钾、PEG600 溶于干燥乙酸乙酯中，回流、过滤、水洗至中性，干燥。蒸除溶剂，乙酸乙酯-环己烷（1:1）重结晶，得氟康唑，总收率 33.6%，熔点 138.5～140℃。



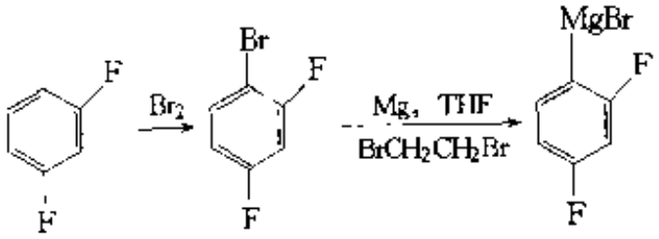

最后一步也可在丙腈中进行。1,3-二卤（X＝Br 或 Cl）-2-(2,4-二氟苯基）-2-丙醇和 1*H*-1,2,4-三唑在丙腈中，氢氧化钠催化及 PEG 600 相转移催化下回流，可得氟康唑粗品。该粗品溶于脂肪醇（如丙醇、异丙醇或丁醇等），加热溶解，用少量活性炭脱色后，冷却得结晶，即为氟康唑精品，熔点 139～140℃。



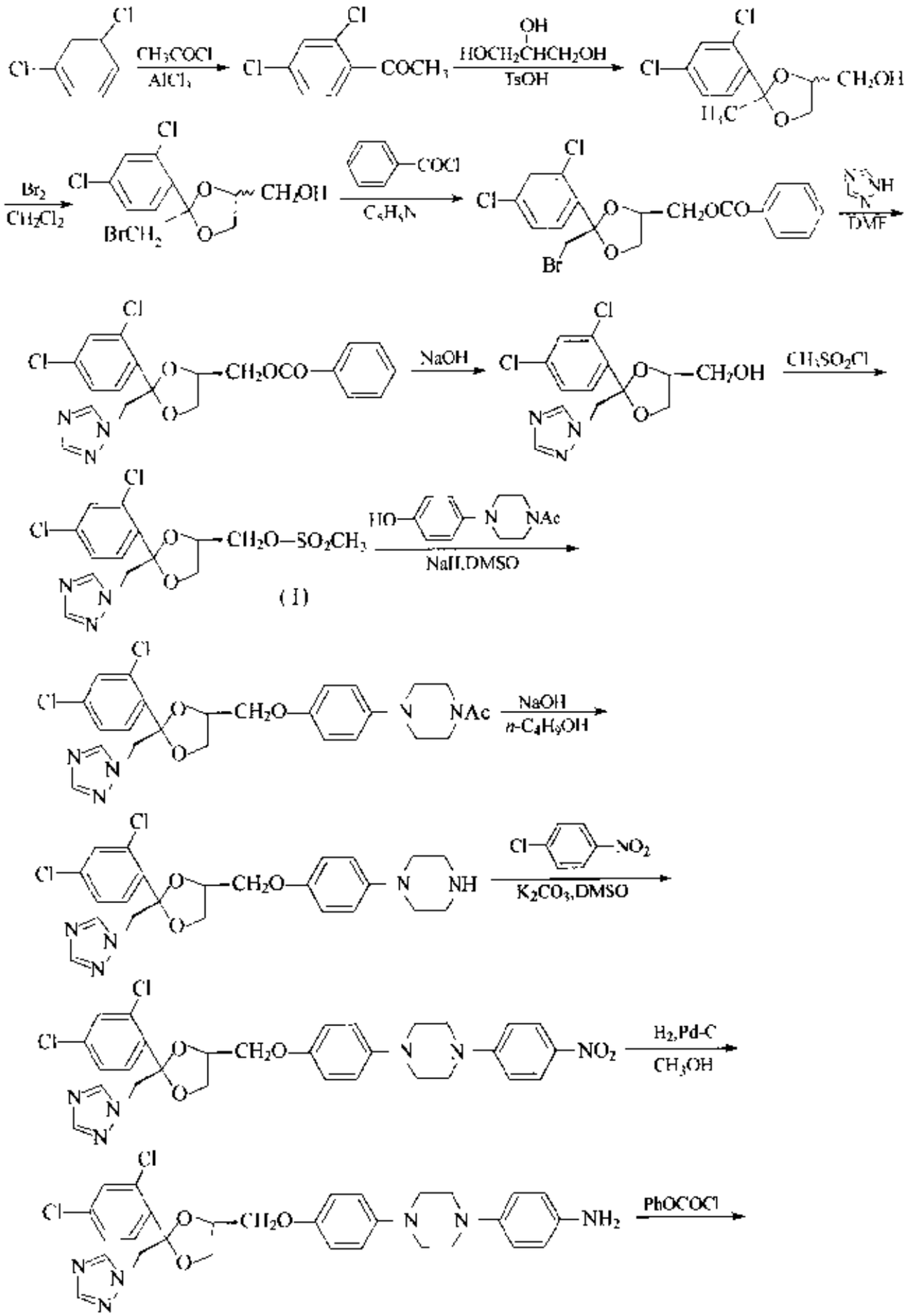

方法 2：2,4-二氟苯甲酸甲酯和 1-氯甲基-1,2,4-三氮唑的格氏试剂反应、并水解即可得到氟康唑。

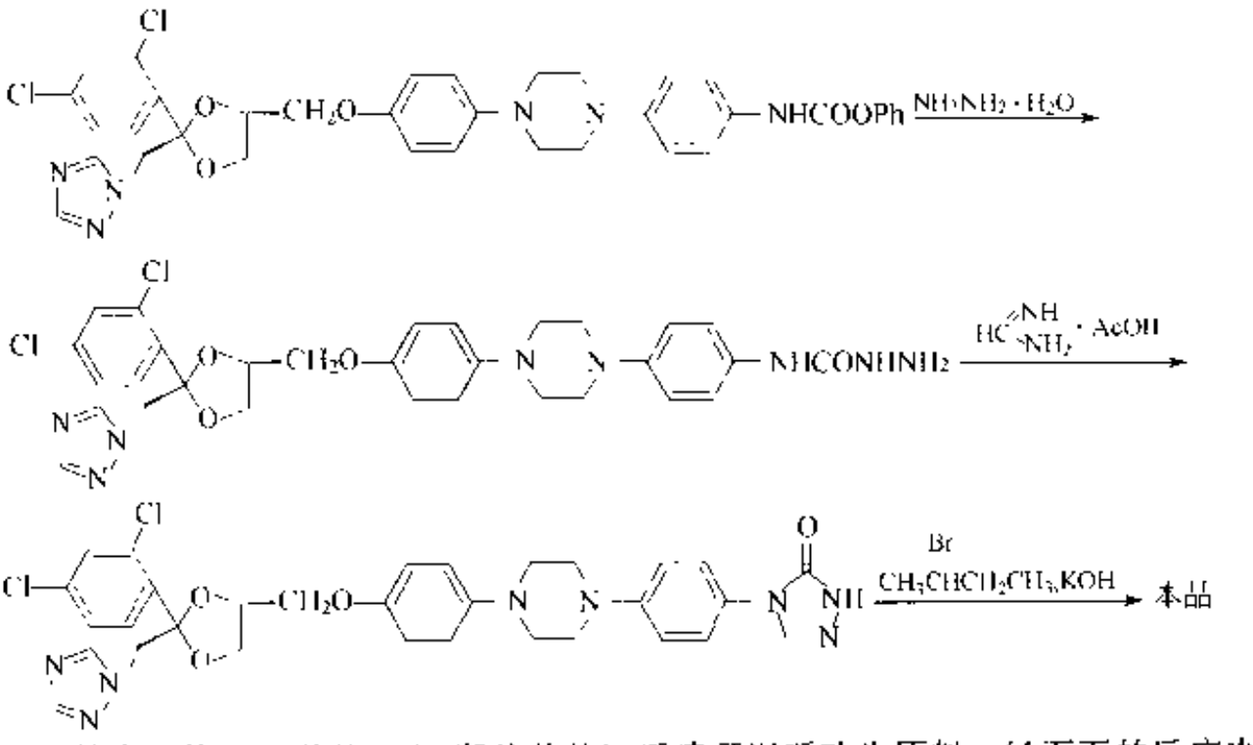



方法 3：二氟苯经溴化生成 1-溴-2,4-二氟苯，再转化为其格氏试剂，

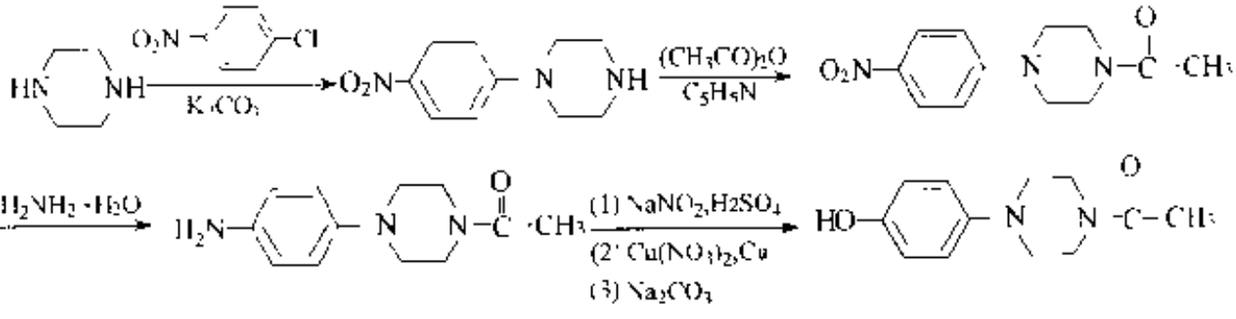



上述得到的格氏试剂和1,3-双（1*H*-1,2,4-三氮唑基）丙酮反应，接着水解即得氟康唑。





其中间体 1-乙酰基-4-(4-羟基苯基) 哌嗪可以哌嗪为原料，经下面的反应来制备。



**用途**　三唑环的咪唑类抗真菌药。通过阻止细胞色素 P-450 包括氧化酶和过氧化酶的激活，使14，α-甲基甾醇不能脱氧、不能转化为麦角甾醇，从而使真菌的生长增殖受到抑制，有强的亲脂性，可穿过生物膜，抑制膜与真菌的结合。其抗菌谱和酮康唑相似。对表浅性真菌病如阴道和口腔念珠菌病、皮肤霉菌病等有效，并可望成为深层真菌感染病如隐球菌性脑炎（艾滋病人）的高效安全的药物。用于敏感真菌所引起的外阴阴道念珠菌病，花斑糠疹及皮肤真菌病。

**生产厂家**　比利时 Janssen 公司于 1984 年研制成功，1988 年首次在墨西哥上市

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5262；[2] Heeres J and Backx L J J. Heterocyclic derivatives of (4-phenylpiperazin-1-yl-aryloxymethyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl-1*H*-imidazoles and 1*H*-1,2,4-triazoles. US 4267179，1981-05-12

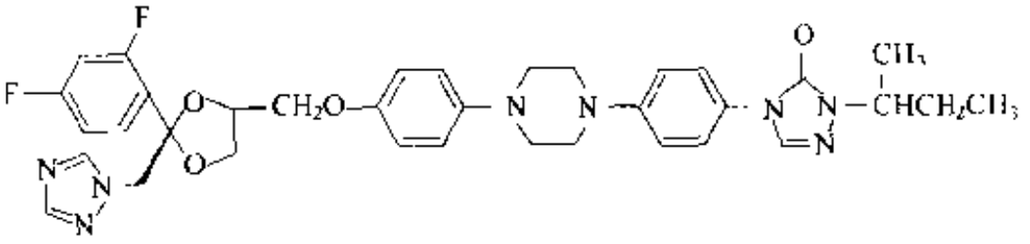
## 02217　沙康唑　Saperconazole　[110588-57-3]

**其它名称**　学名：4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基甲基)-

1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]苯基]-1-哌嗪基]苯基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮;4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-Difluorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxyl]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

别名：沙柏康唑；R-66905

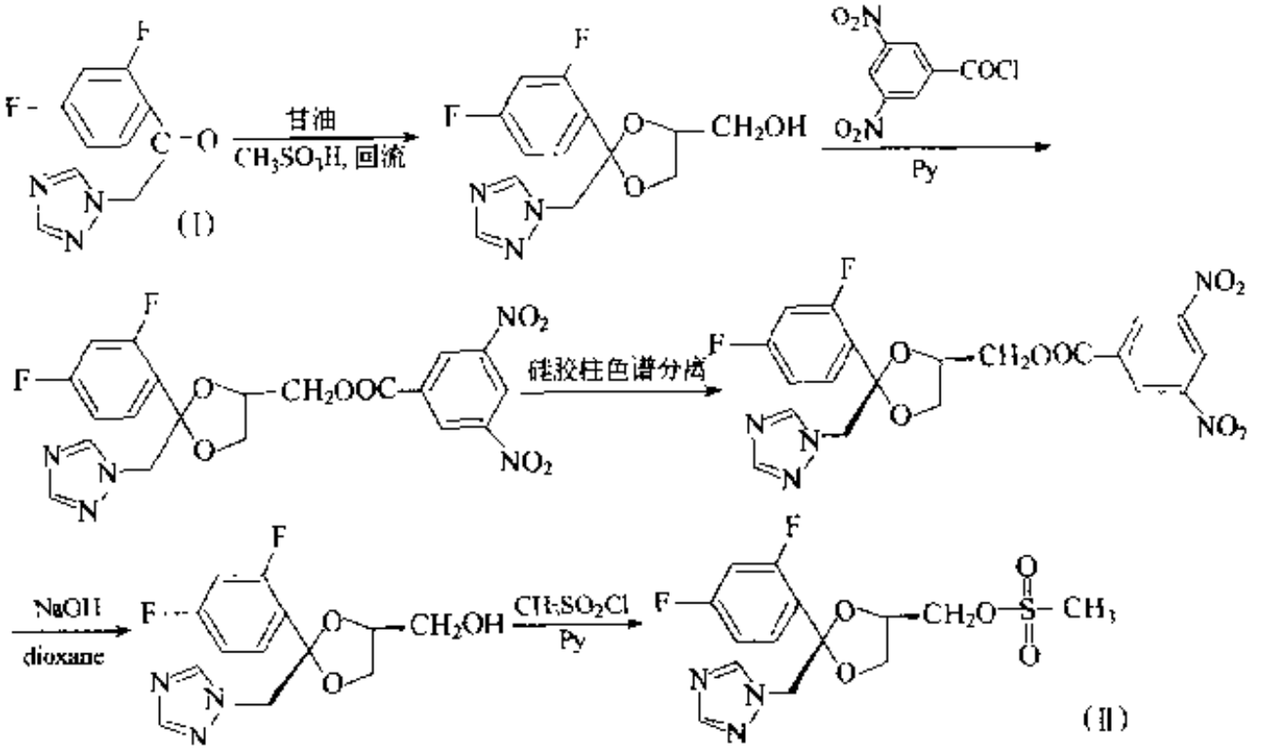
**结构式**



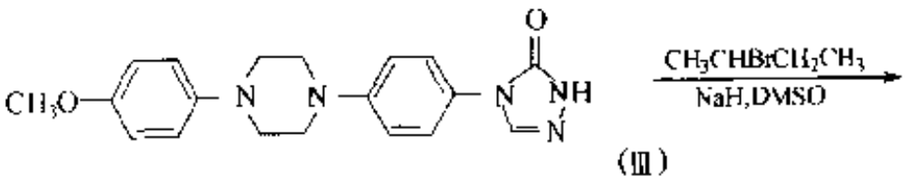
**分子式**　$C_{35}H_{38}F_2N_8O_4$　　**相对分子质量**　672.73

**性状**　从乙腈中结晶，熔点 189.5℃，难溶于水。

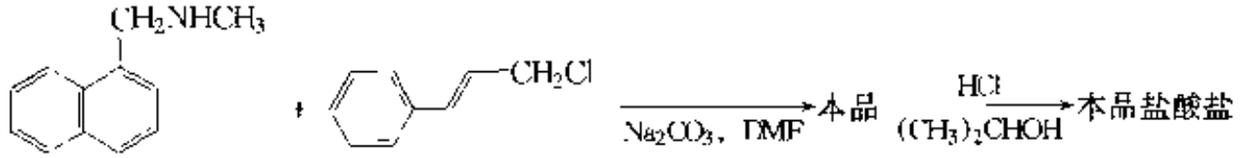
**制法**　化合物（Ⅰ）和甘油在甲磺酸催化下，回流缩合。产物经3,5-二硝基苯甲酰氯酰化后，用硅胶柱色谱分离出顺式。水解脱去3,5-二硝基苯甲酰基，甲磺酰氯酰化后得到化合物（Ⅱ）。



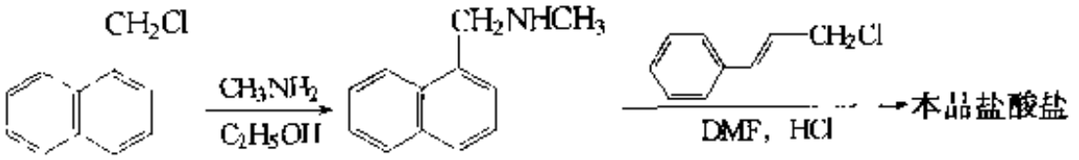

化合物（Ⅲ）经烷基化后，再水解，得化合物（Ⅳ）。



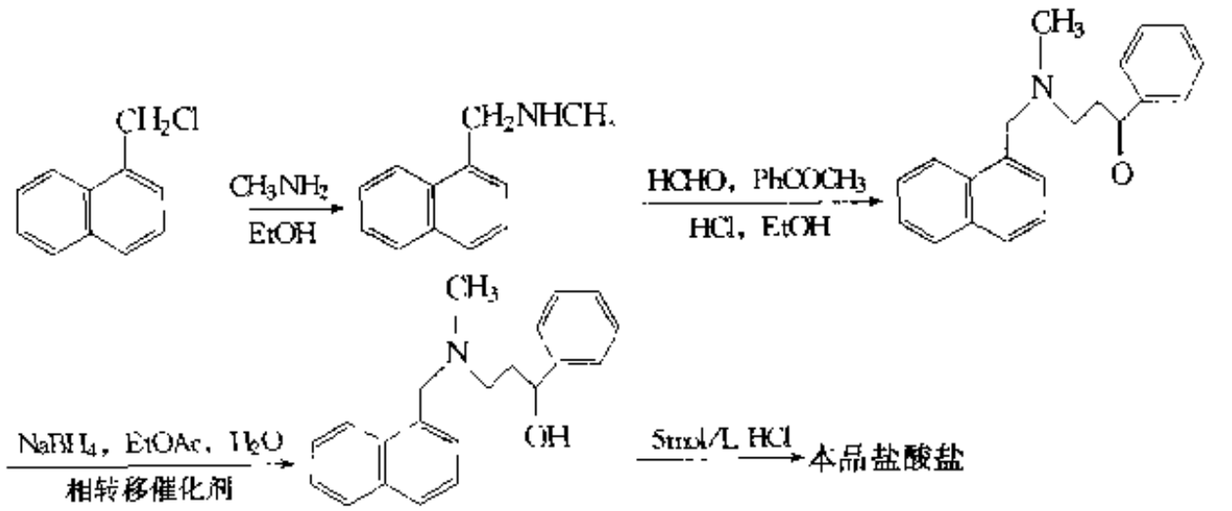
**制法**　方法 1：1.42g*N*-甲基-1-萘甲胺盐酸盐和 2.89g 碳酸钠溶于 10ml 二甲基甲酰胺中，在室温下滴加 1.25g 肉桂基氯。加毕，在室温下继续搅拌 18h，过滤，滤液减压浓缩。剩余物溶于甲苯，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得萘替芬，沸点 162～167℃/2.00Pa。萘替芬和含氯化氢的异丙醇溶液作用，可得盐酸萘替芬，熔点 177℃（丙醇重结晶）。也可用异丙醇-乙醚重结晶。




或以 1-氯甲基萘为原料。在 5～7℃下，往 1-氯甲基萘的乙醇溶液中滴加 30%甲胺乙醇溶液，加毕在室温搅拌过夜。蒸除乙醇，剩余物溶于氯仿，洗至中性，干燥，浓缩，减压蒸馏收集 133～134℃/0.533kPa 的馏分，即为 *N*-甲基-1-萘甲胺，收率 70%。在室温下将浓盐酸加到 *N*-甲基-1-萘胺中，再加入碳酸钠和二甲基甲酰胺，滴加肉桂基氯，搅拌后过滤。滤液浓缩至干，加入甲苯，干燥，浓缩。再加入异丙醇，用浓盐酸调至 pH=3。加入乙醚，过滤，水洗，干燥，得白色固体的盐酸萘替芬，收率 59.3%，熔点 175～177℃。




方法 2：在冰浴冷却下，向 30%甲胺的乙醇溶液中，滴加 1-氯甲基萘的无水乙醇溶液，然后在室温下放置过夜，可得 *N*-甲基-1-萘甲胺。将其溶于乙醇，加入浓盐、35%甲醛水溶液和苯乙酮，加热回流，并补加聚甲醛细粉，进行 Mannich 反应得 2-［*N*-甲基-*N*-（1-萘甲基）氨基］乙基苯基酮。在催化量相转移催化剂存在下，在乙酸乙酯中，用硼氢化钠把羰基还原为羟基。最后在盐酸中，回流脱水得萘替芬的盐酸盐。总收率 30.1%。




**用途**　广谱局部抗真菌药。主要用于抗皮肤真菌，其疗效优于发癣退、克霉唑、

美康唑和益康唑等药物，毒性较低。

**生产厂家**　瑞士 Sandoz 公司开发，1985 年上市。福州金山制药厂，河北唐山市红星制药厂。

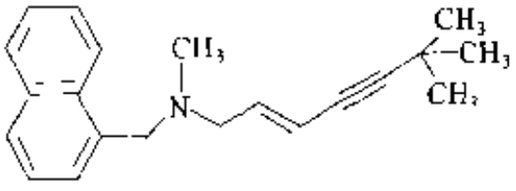
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6442; [2] 左淑芳，杨凤艳. 抗真菌药奈替芬的合成. 中国医药工业杂志，1997，28(1)：8～9；[3] 陈卫平、刘丽琳，杨济秋. 抗真菌药奈替芬的合成. 中国医药工业杂志，1989，20(4)：148～149

## 02219　特比萘芬　Terbinafine　[91161-71-6]

**其它名称**　学名：(*E*)-*N*-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-*N*-甲基-1-萘甲胺；(*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthalenemethanamine

别名：坦平那芬；Lamisil；SF-86-327

**结构式**

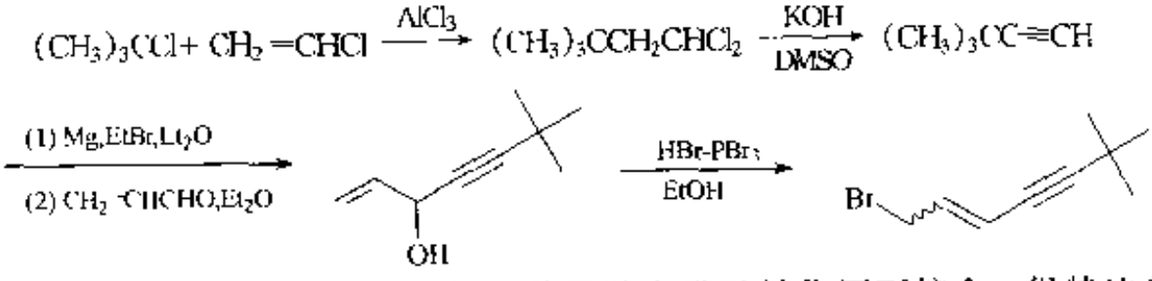


**分子式**　$C_{21}H_{25}N$

**相对分子质量**　291.43

**性状**　盐酸特比萘芬（Terbinafine Hydrochloride）：$C_{21}H_{25}N\cdot HCl$。从异丙醇-乙醚中得白色结晶，熔点 195～198℃，在约 150℃ 时晶体结构开始改变。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠、大鼠（mg/kg）：4000，4000 口服；393，213 静脉注射。

**制法**　方法 1：以氯代叔丁烷和氯乙烷为原料，两者在三氯化铝存在下缩合。然后在氢氧化钾存在下，在二甲亚砜中高温加热，消去二分子的氯化氢，而得炔键。先和乙基溴化镁在室温中反应，再和丙烯醛作用生成6,6-二甲基庚-1-烯-4-炔-3-醇。最后溴代得顺反 1-溴-6,6-二甲基庚-2-烯-4-炔，其 *E*/*Z* 约为 3/1。

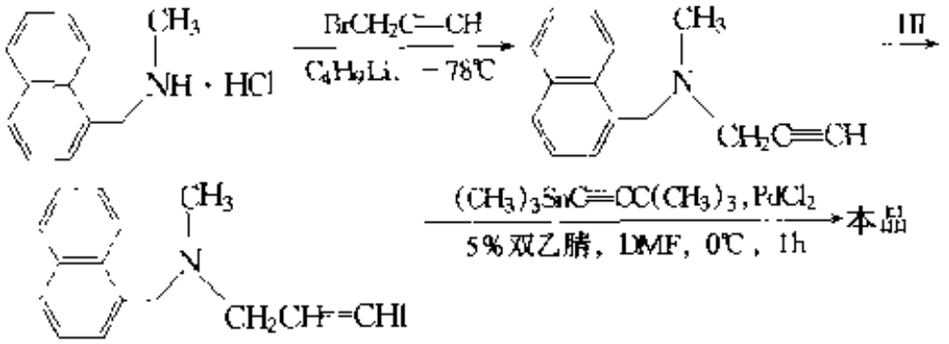



上述得到的产物和 *N*-甲基-1-萘甲胺在碳酸钠作用下缩合，得特比萘芬（74.5%）和它的顺式异构体（25.4%）。两者可以用异丙醇重结晶来分离，也可用柱层析分离（洗脱液为甲苯-EtOAc，9:1）。




方法 2：*N*-甲基-1-萘甲胺的盐酸盐，可在 −78℃ 的低温及丁基锂存在

下，和溴丙炔反应生成 *N*-甲基-*N*-炔丙基-1-萘甲胺，碘化氢加成得 *N*-甲基-*N*-烯丙基-1-萘甲胺，最后和3,3-二甲基丁炔的三丁基锡试剂反应，生成特比萘芬。




**用途**　烯丙胺类抗真菌药物，其抗菌谱比萘替芬更广，抗真菌活性更高。能高选择性地抑制真菌的角鲨烯环氧化酶，使真菌细胞膜形成过程中角鲨烯环氧化反应受阻，而破坏真菌细胞膜的生成，达到杀死或抑制真菌的作用。安全、毒性低、副作用小，口服和外用耐受性好，无致畸性或胚胎毒性。临床用于各种皮肤真菌感染（脚癣、股癣和体癣）和指甲真菌感染。

**生产厂家**　瑞士 Sandon 公司开发，1989 年上市。河北保定天浩制药厂。

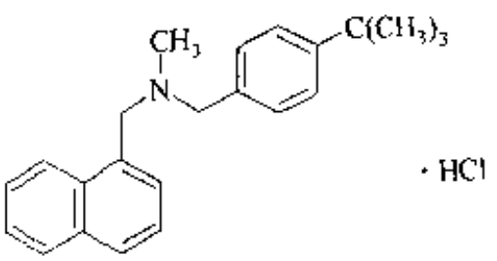
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9299; [2] 陈旦平，刘丽琳，杨济秋. 抗真菌药物特比萘芬的合成. 中国医药工业杂志，1989，20(2):49～52; [3] Kakalik J, Oremus V, Smahovsk V, et al. Method for the preparation of (*E*) -*N*- (6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl) -*N*-methyl-1-naphthalenemethanamine (terbinafine). WO 0177064, 2001-10-18; [4] Karimian K, Leung-Toung R C H S, Li Y W, et al. Methods for the manufacture of terbinafine US 5817875, 1998-10-06

## 02220　盐酸布替萘芬　Butenafine Hydrochloride　[101827-46-7]

**其它名称**　学名：*N*-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-*N*-甲基-1-萘甲胺盐酸盐；*N*-[[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]methyl]-*N*-methyl-1-naphthalenemethanamine hydrochloride

别名：盐酸丁萘芬；KP-363；Mentax

**结构式**



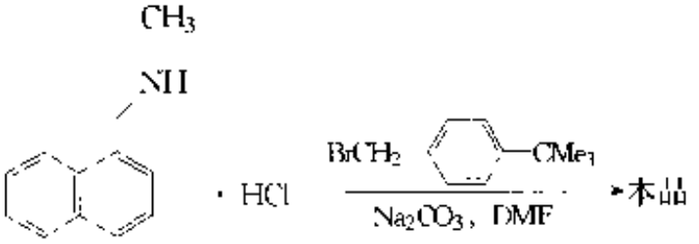

**分子式**　$C_{23}H_{27}N \cdot HCl$

**相对分子质量**　353.93

**性状**　白色结晶或结晶性粉末，无臭或略有异臭，味苦。易溶于甲醇、乙醇或氯仿，难溶于无水醋酸或乙腈，几不溶于乙醚。熔点 200～202℃（甲醇-乙酸）。

**制法**　*N*-甲基-1-萘甲胺盐酸和碳酸钠溶于二甲基甲酰胺，加入对叔丁基苄基溴，

在30～40℃下反应5h，得盐酸布替萘芬，收率94%。



**用途**　烯丙胺类抗真菌剂。有广谱抗真菌活性。用于皮肤真菌感染，如体部白癣、足部白癣、臀部白癣和花斑糠疹

**生产厂家**　日本科研制药公司开发，1992年上市。

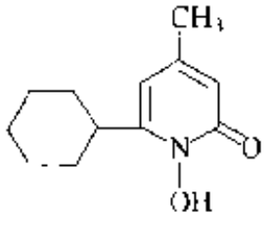
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1547;　[2] Arita M, Arai K, Komoto N, et al. Benzylamine derivatives, and use thereof. US 4822822, 1989-04-18

## 02221　环吡酮　Ciclopirox　[29342-05-0]

**其它名称**　学名：6-环己基-1-羟基-4-甲基-2(1*H*)-吡啶酮；6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2 (1*H*) -pyridone

别名：环吡司；环匹罗司；环匹罗司胺；环吡司胺；环己吡酮羟乙胺；环己吡酮羟乙胺盐；环己吡酮氨乙醇；Batrafen；Brumixol；Ciclochem；Dafnegin；Loprox；Leprox；Micoxolamina；Mycoster；Terit；HOE-296

**结构式**



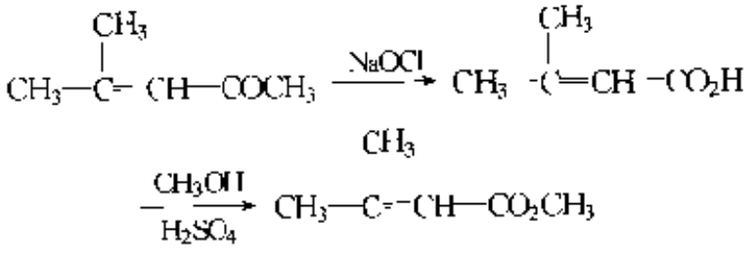
**分子式**　$C_{12}H_{17}NO_2$

**相对分子质量**　207.27

**性状**　固体，熔点144℃。

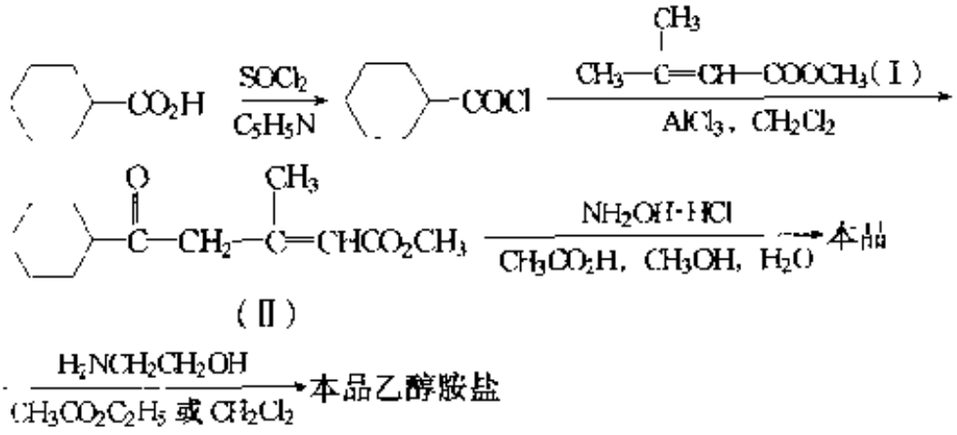
环吡酮胺（Ciclopirox Olamine）：$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$。[41621-49-2]。白色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于甲醇、乙醇或氯仿，略溶于二甲基甲酰胺或水，微溶于乙醚。熔点124～128℃。急性毒性$LD_{50}$小鼠，大鼠（mg/kg）：2898，3290口服。

**制法**　4-甲基-3-戊烯-2-酮经次氯酸钠氧化（收率56%），再甲酯化得3-甲基-2-丁烯酸甲酯（Ⅰ），收率67%，沸点135～139℃。



(Ⅰ)

环己烷羧酸和氯化亚砜反应得环己烷甲酰氯。在三氯化铝作用下，和3-甲基-2-丁烯酸甲酯（Ⅰ）在二氯甲烷溶剂中，搅拌反应4h，经后处理后，真空收集140～145℃（0.4kPa）的馏分，得5-氧代-3-甲基-5-环己基-3-戊烯酸甲酯（环吡司，Ⅱ），收率75%。再和盐酸羟胺、乙酸钠、甲醇及水在室温下搅拌20h，加入50%氢氧化钠再搅拌1h。冷后用苯萃取，水相酸化至pH～6。析出的结晶再用乙醇重结晶，即可得环吡酮，熔点140～142℃，收率48.3%。最后与羟乙醇胺在二氯甲烷中成盐，得几乎定量的环吡酮胺，熔点97～99℃。




**规格**　环吡酮胺：按干燥品计算，含$C_{12}H_{17}NO_2$应为75.7%～78.0%，含$C_2H_7NO$应为22.3%～23.0%；pH值应为8.0～9.0（0.2g本品溶于20ml水）；干燥失重不得过1.0%；炽灼残渣不得过0.1%；含重金属不得过0.002%。

**用途**　吡啶酮类广谱抗真菌药，对多种皮肤真菌有抑制作用。能阻止白色念珠菌细胞生存所必须的物质如氨基酸、钾离子、磷酸盐通过细胞膜引起细胞内的某些重要基质或离子衰竭，而抑制或杀死真菌细胞。有广泛的抗真菌作用，对皮肤丝状菌、酵母类真菌有杀灭作用，对多种革兰阳性及阴性菌、衣原体、毛滴虫、变形杆菌、大肠杆菌、假单胞菌和金葡菌等有抑制作用。常用于治疗皮肤真菌病、花斑癣、外阴阴道念珠菌属病、皮肤和指（趾）甲念珠菌病等，均有显著疗效，毒副作用较低。

**生产厂家**　德国Hoechst-Roussol药厂研制。北京第二制药厂。

**参考资料**　[1] 李绮云，孙洪远，庞景茹. 环吡酮胺的合成工艺改进. 中国药物化学杂志，1995，5（1）：52～53，55；[2] 吕加国，张万年，朱驹，周有骏，杨济秋. 环吡司胺的研究. 中国医药工业杂志，1995，26(7)：289～290；[3] Merck Index 12th：2325；[4] 中国药典. 1995年版二部：338；[5] 美国药典. 23版：370

## 02222　阿莫罗芬　Amorolfine　[78613-35-1]

**其它名称**　学名：顺式-4-[3-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基丙基]]-2,6-二甲基吗啉；*cis*-4-[3-[4-(1,1-Dimethylpropyl)phenyl]-2-methylpropyl]-2,6-dimethylmor-

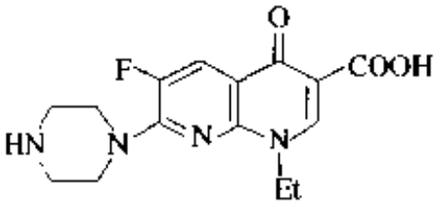
氟喹酸中的X可以是O或S。此类药物、以喹啉酸类最多。这类药物中，只有萘啶酸和吡哌酸无氟取代，其余均为氟取代的化合物，一般$R^1$均为氟，有时$R^4$可以是氟，故该类药物有时也称氟喹诺酮类抗菌药。此类药物中，$R^2$一般为氨基，而该氨基的引入，是此类药物合成中的一个关键。解决的办法目前有两种，其一是先引入，然后再环合；其二是在引入以前，使羰基及羧基和硼化合物形成络合物，然后再引入，可使选择性提高。

## 02303　依诺沙星　Enoxacin　[74011-58-8]

**其它名称**　学名：1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-1,8-萘啶-3-羧酸；1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

别名：氟啶酸；AT-2266；CI-919；PD-107779；Abenox；Bactidan；Comprecin；Flumark；Penetrex；Enoxen；Enoxor；Gyramid

**结构式**

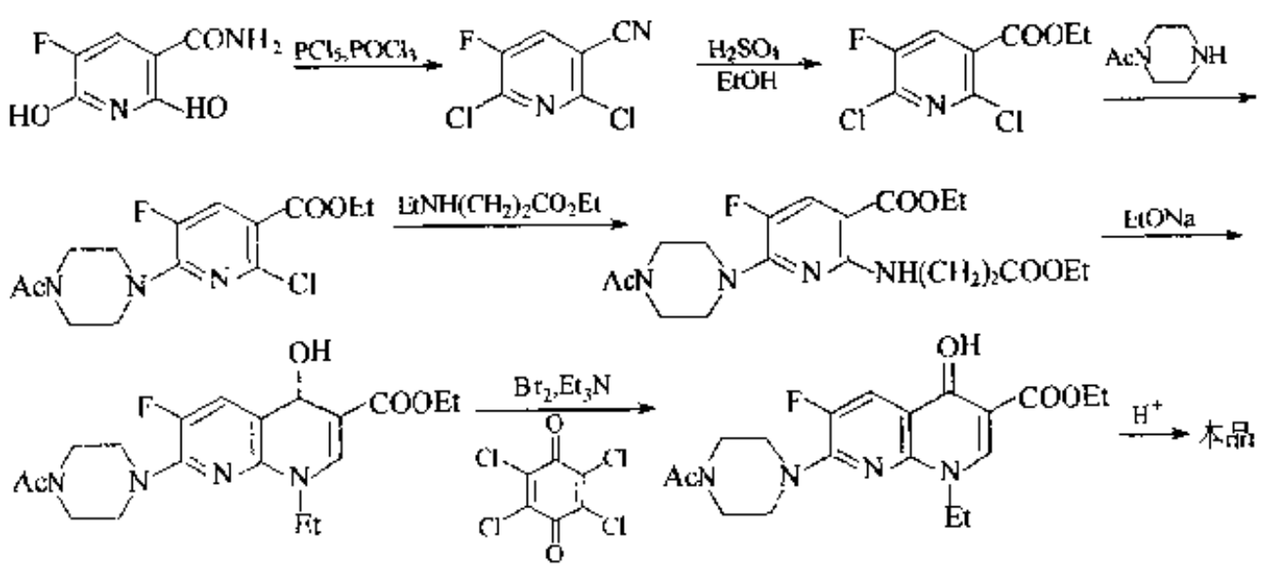


**分子式**　$C_{15}H_{17}FN_4O_3$

**相对分子质量**　320.32

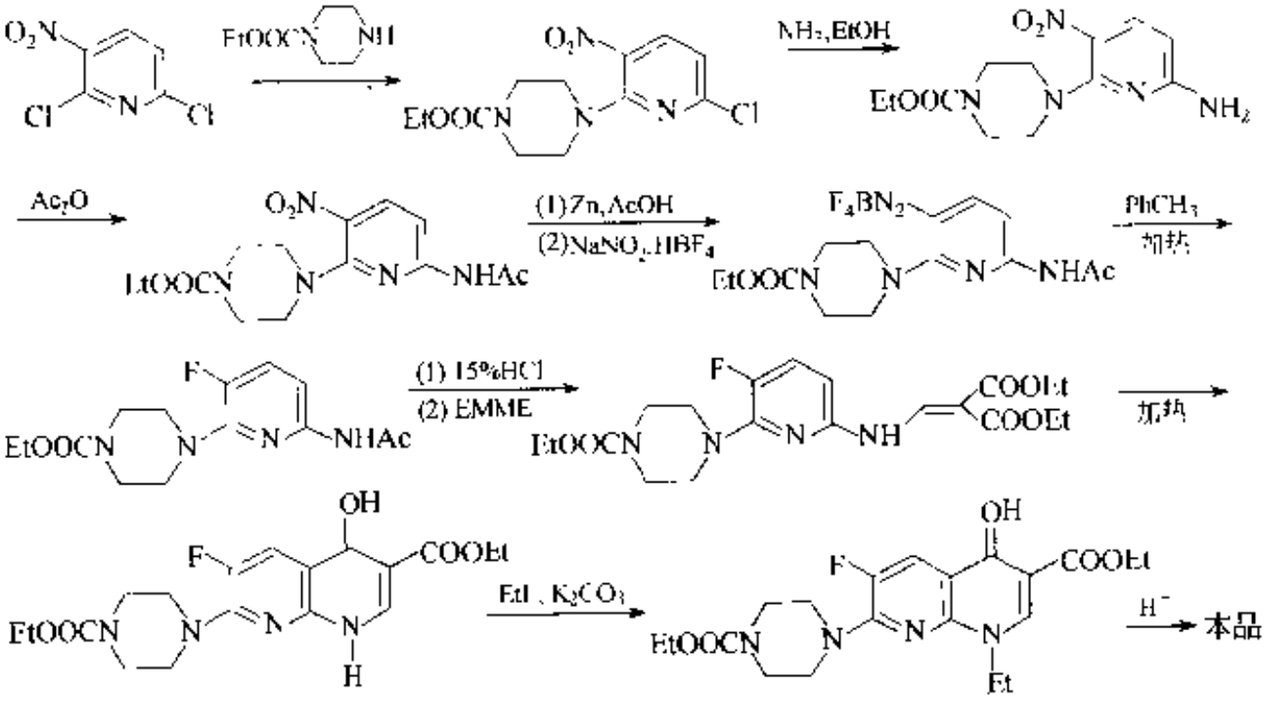
**性状**　白色或浅黄褐色的结晶或结晶性粉末，无臭，味苦，易溶于冰醋酸，微溶于甲醇，极微溶于氯仿或丙酮，几不溶于乙醇，乙醚或水。熔点220～224℃(从乙醇-二氯甲烷得到)。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：327，391，236，294静脉注射；1237，1320，＞2000，＞2000皮下注射；全部＞5000口服。

**制法**　方法1：以2,6-二羟基-5-氟烟酰胺为原料，经氯化、酯化、与乙酰哌嗪缩



合、与3-乙胺基丙酸乙酯缩合、环化、脱氢、水解得产品。该路线条件温和，路线较短，但需特殊试剂四氯苯醌，国内目前主要采用该法。

方法2：另一条路线是以2,6-二氯-3-硝基吡啶为原料，经与乙氧羰基哌嗪缩合后，再经氨解、乙酰化、还原、重氮化、氟化、水解、与EMME缩合、环合乙基化、水解得产品。该法氟化反应不易控制、环化需高温，工艺条件苛刻。




**用途**　喹诺酮类广谱抗感染药，对革兰阳性和阴性菌及葡萄糖非发酵菌有抗菌作用。适用于治疗呼吸系统感染，消化道感染，泌尿生殖系统感染以及皮肤、耳鼻眼喉感染，妇科疾病感染等。

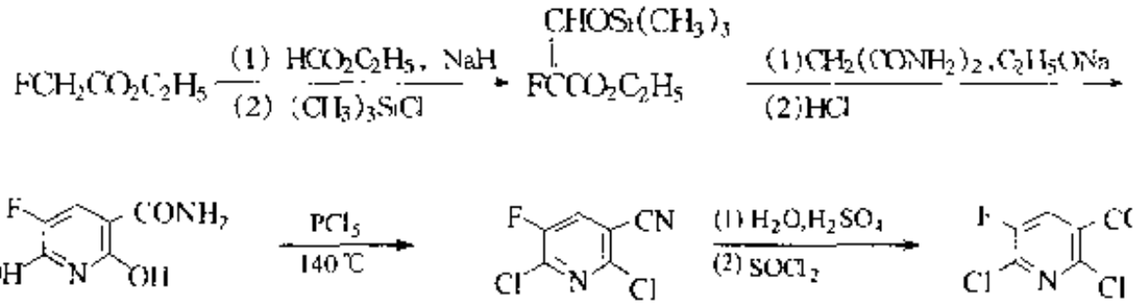
**生产厂家**　日本大日本制药株式会社开发，1985年8月上市。1989年8月武汉制药（集团）股份有限公司武汉制药厂获准生产，山东新华医药集团有限责任公司，浙江海门制药厂，四川西南制药一厂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3625；[2] 江秀国，康勇林　氟啶酸合成路线图解. 中国医药工业杂志，1991，22(2)：91－92；[3] 郭惠元. 我国喹诺酮类抗感染药物的研究开发进展　中国医药工业杂志，1994，25(10)：465～472

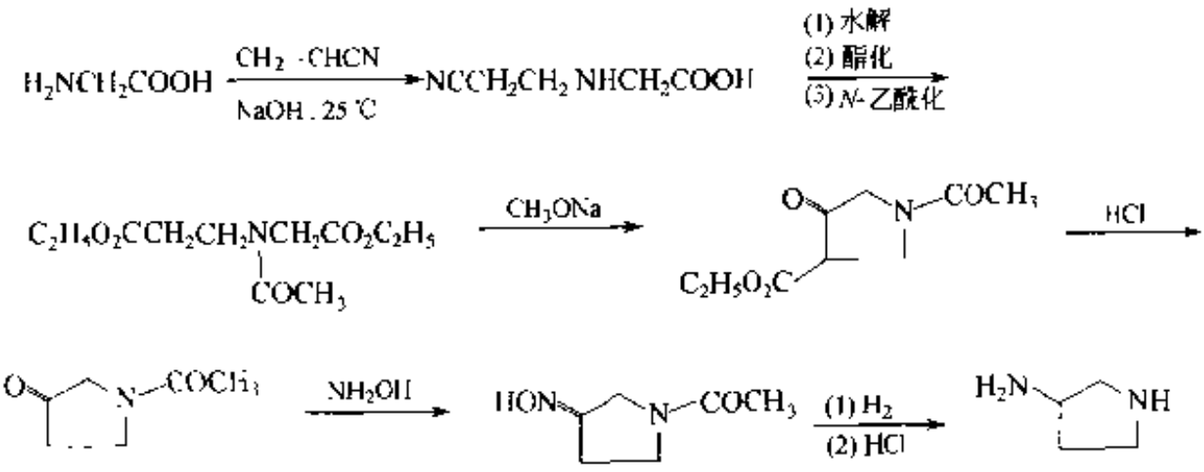
## 02304　托氟沙星　Tosufloxacin　[100490-36-6]

**其它名称**　学名：(＋)-7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸；(＋)-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxyli cacid

别名：妥磺沙星；多氟啶酸；苄磺多氟啶酸；妥舒氟哌酸；妥氟沙星；A-61827；A-60969；A-64730；T-3262；Ozex；Tosuxacin；Toskisasir



另一中间体 3-氨基四氢吡咯，可以甘氨酸为原料来制备。



**用途**　有广谱抗菌活性，对革兰阳性菌包括金葡萄菌、表葡菌、化脓及肺炎链球菌等具强的抗菌活性，对革兰阴性菌包括绿脓杆菌等和厌氧菌均有很强的抗菌活性，并有杀菌作用。用于呼吸道感染、软组织损伤、肺炎、尿路感染、妇科感染、口腔及耳鼻喉科感染。

**生产厂家**　日本富山（Toyama）化学工业综合研究所和 Abbott 分别研制，1989 年 4 月在日本获得批准。1990 年上市。

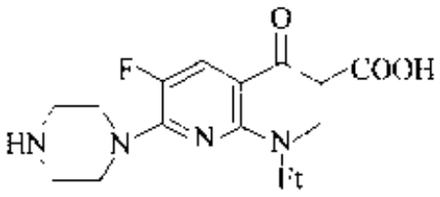
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9692; [2] Narita H, Konishi Y, Nitta J, et al. Naphthyridines GB 2158825, 1985-11-20; [3] Todo Y, Yamafuji T, Nagumo K, et al. Process for producing1-substituted aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridine derivatives, and processes for producing the intermediates. US 4704459, 1987-11-03

## 02305　诺氟沙星　Norfloxacin　[70458-96-7]

**其它名称**　学名：1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸；1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

别名：氟哌酸；AM-715；MK-366；Baccidal；Barazan；Chibroxin(e)；Chibroxol；Floxacin；Fulgram；Gonorcin；Lexinor；Noflo；Nolicin；Noracin；Noraxin；Norocin；Noroxin(e)；Norxacin；Sebercim；Uroxacin；Utinor；Zoroxin

**结构式**

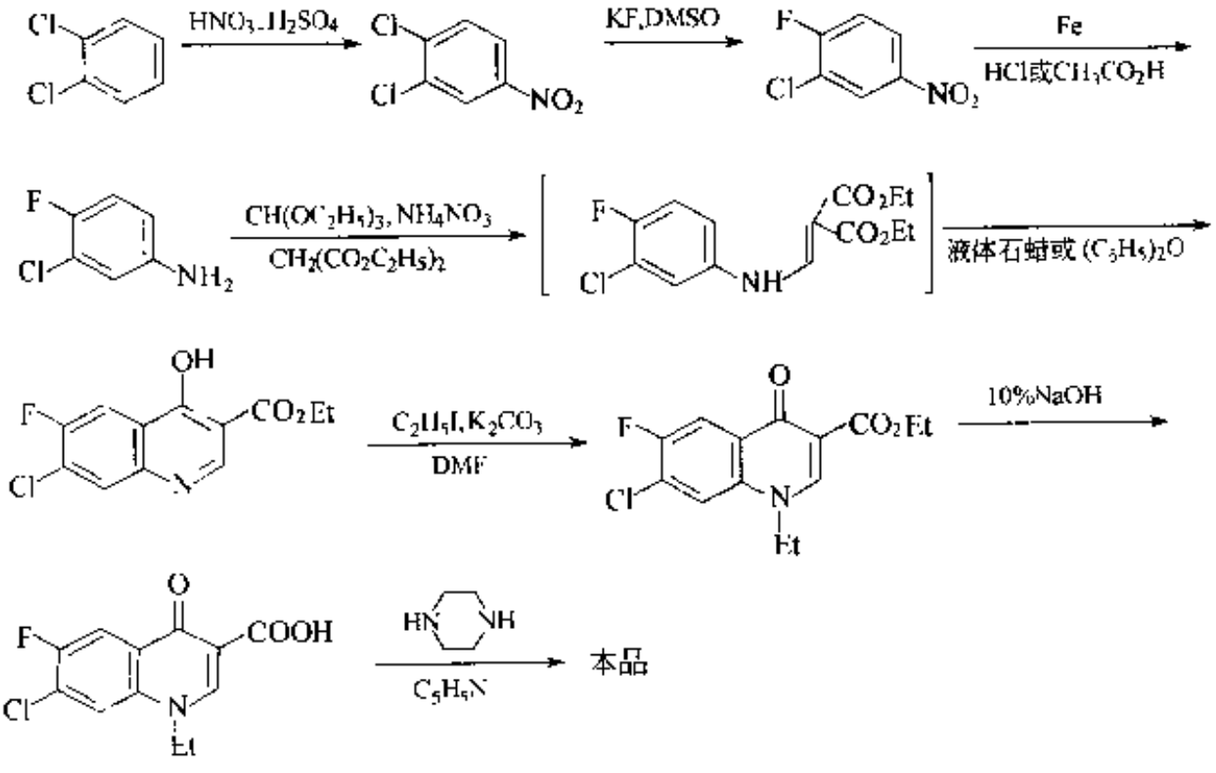


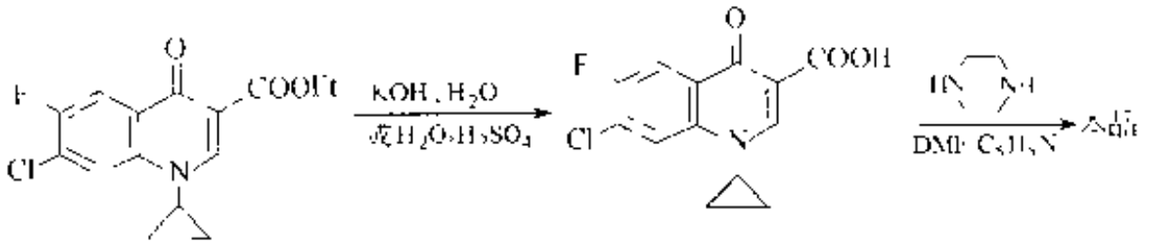
**分子式**　$C_{16}H_{18}FN_3O_3$

**相对分子质量**　319.34

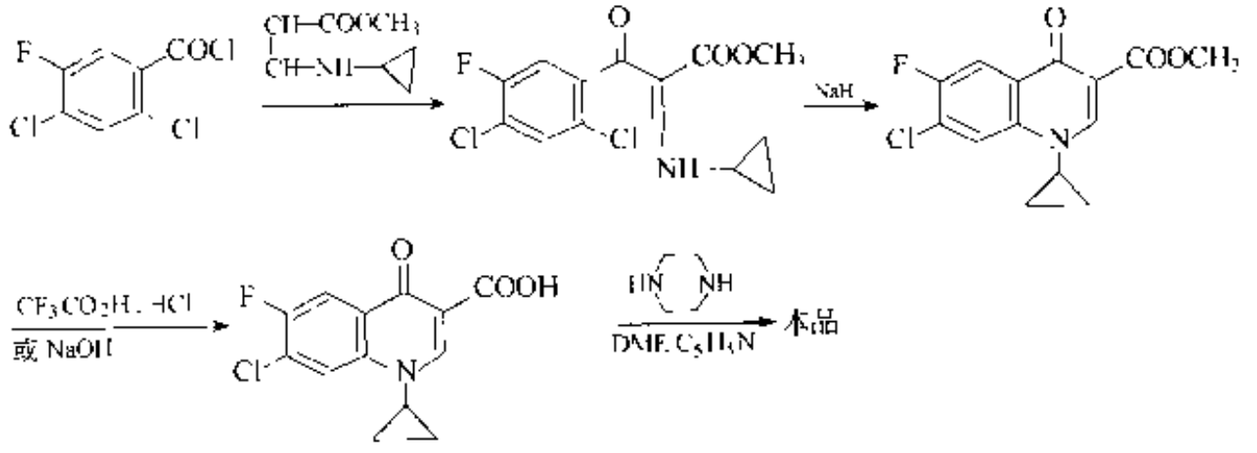
**性状**　类白色至淡黄色结晶性粉末，无臭，味微苦。暴露在空气中易吸湿，形成半水合物。遇光色渐变深。25℃时的溶解度（mg/ml）：水 0.28，甲醇 0.98，乙醇 1.9，丙酮 5.1，氯仿 5.5，乙醚 0.01，苯 0.15，乙酸乙酯 0.94，辛醇 5.1，冰乙酸 340。易溶于酸性或碱性溶液，略溶于二甲基甲酰胺。在水中的溶解度取决于 pH 值，在 pH<5 或 pH>10 时快速增加。熔点 218～224℃，也有报道熔点 220～221℃。UV 最大吸收（0.1mol/L 氢氧化钠溶液）：约 274，325，336nm（$A_{1cm}^{1\%}$约 1109，437，425）。$pKa_1$ 6.34；$pKa_2$ 8.75。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：全部>4000 口服；全部 1500 皮下注射；470，>500 肌肉注射；220，270 静脉注射。

**制法**　邻二氯苯经硝化，或对硝基氯苯经氯化均可得3,4-二氯硝基苯。再在二甲亚砜中，和氟化钾回流，氟化得 3-氯-4-氟硝基苯。在盐酸或乙酸水溶液存在下，用铁粉还原成 3-氯-4-氟苯胺。接着和原甲酸三乙酯及丙二酸二乙酯（生成乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯）在硝酸铵存在下回流，得缩合产物。在液体石蜡或二苯醚中加热环合，生成 7-氯-6-氟-4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯。进行乙基化后，再水解得乙基化产物。最后与哌嗪缩合得诺氟沙星。其工艺比较成熟，收率较高，一般






前面得到的中间体2,4-二氯-5-氟苯甲酰氯也可以直接和3-环丙胺基丙烯酸甲酯缩合、环合、水解后，再引入哌嗪基而得产品。




上述工艺较成熟，问题是步骤较长，最后引入哌嗪基时，同样存在7位氯和6位氟的竞争问题，使收率降低。

方法2：以3-氯-4-氟苯胺为原料，先重氮化、氯代生成2,4-二氯氟苯，再酰化生成2,4-二氯-5-氟苯乙酮。

甲醇钠和苯混合，分馏蒸尽甲醇，加入碳酸二甲酯，回流下缓慢滴加2,4-二氯-5-氟苯乙酮的苯溶液，继续回流。过滤，滤饼用少量苯洗。滤饼加水和苯，用浓盐酸调至pH=5，使固体全溶。分出苯层，水洗2次，浓缩至干，得化合物（Ⅰ），收率95.3%。

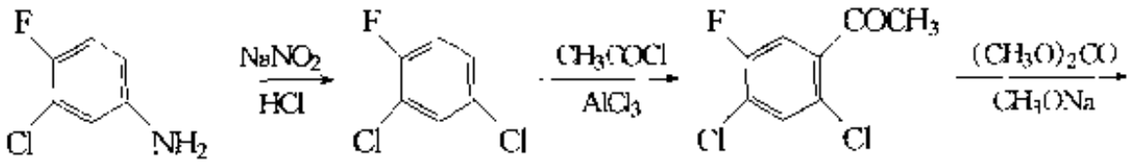
化合物（Ⅰ）、原甲酸三甲酯和乙酐，混合回流。蒸除低沸物，再减压蒸除挥发物，加入无水甲醇，在0～5℃下滴加环丙胺。滴完，自然升温反应。抽滤，用甲醇洗，烘干，得化合物（Ⅱ），收率86.3%。

化合物（Ⅱ）、碳酸钾和二甲基甲酰胺，在140℃下搅拌。热滤，滤液冷却，过滤，少量二甲基甲酰胺洗，得化合物（Ⅲ），收率92%。

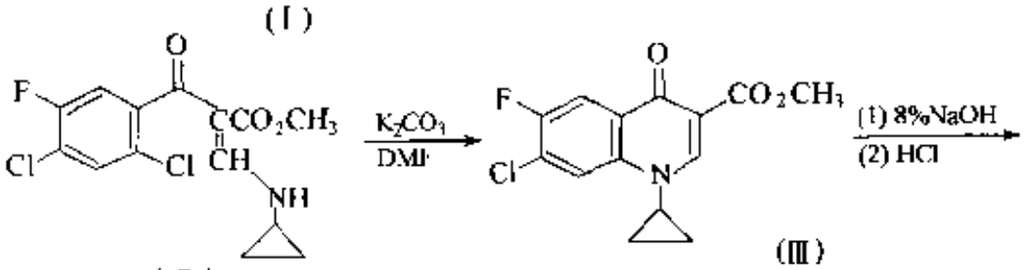
化合物（Ⅲ）和8%氢氧化钠水溶液，微回流至反应完全。用浓盐酸酸化至pH=1，冷却，过滤，水洗，干燥，得化合物（Ⅳ），收率98%。

化合物（Ⅳ）、无水哌嗪和乙二醇单甲醚，混合回流。减压浓缩，加碱溶解，活性炭脱色，过滤，用盐酸调至pH=7～7.2，再过滤，水洗。溶于10%盐酸，加活性炭回流。热滤，滤液冷却至65℃，加入乙醇，继续回流至透明。冷至

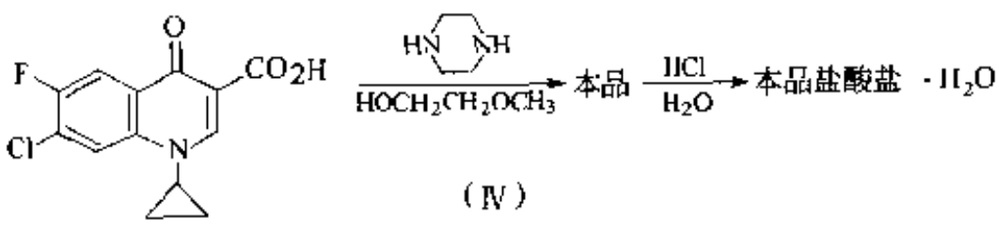
10～15℃结晶，抽滤，烘干，得盐酸环丙沙星，收率74.1%。以2,4-二氯-5-氟苯乙酮计，总收率55%以上。



(Ⅰ)

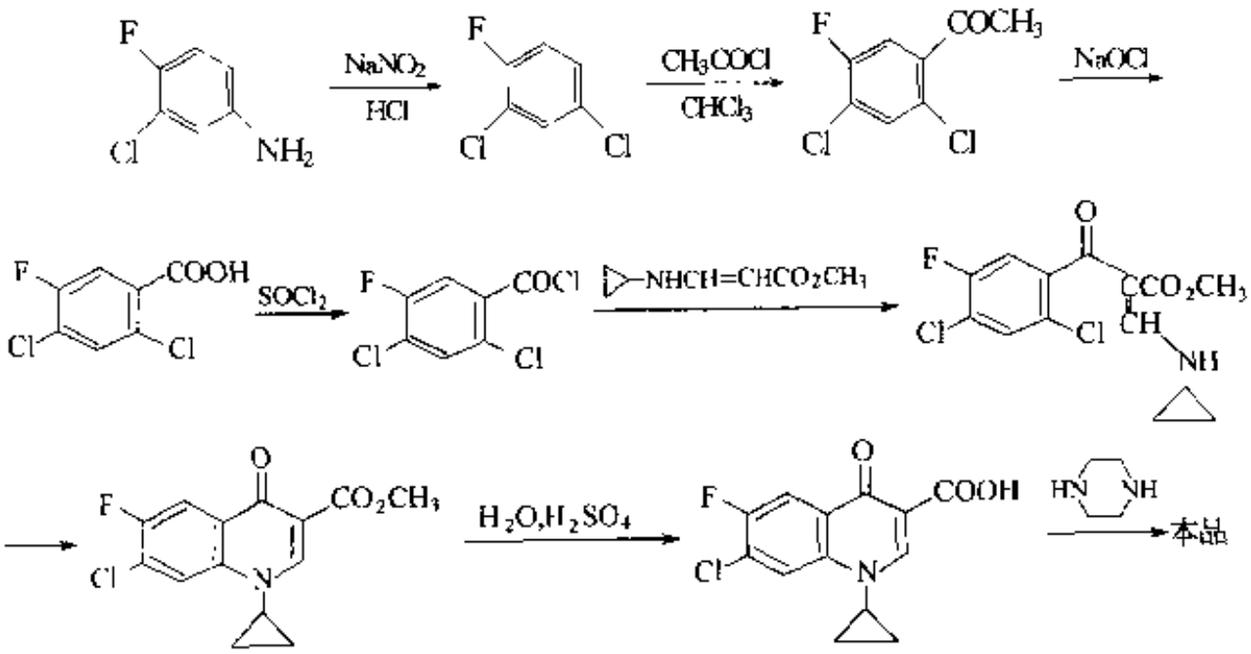


(Ⅱ)　　(Ⅲ)



(Ⅳ)

方法3：3-氯-4-氟苯胺经和上述相似的二步反应得到苯甲酮衍生物，再用次氯酸钠氧化生成苯甲酸衍生物，氯化生成苯甲酰氯衍生物，接着直接和3-环丙胺基丙烯酸甲酯反应，再环合得到喹啉环，再水解、哌嗪取代生成环丙沙星。



**规格**　按干燥品计算，含不少于98.0%和不大于102.0%的$C_{17}H_{18}FN_3O_3$；在真空中于120℃加热6h，其干燥失重应不大于1.0%；炽灼残渣应不大于0.1%；氯化物含量应不超过0.02%；硫酸盐含量应不超过0.04%；重金属含量应不超过0.002%。

**用途**　第三代喹诺酮类抗菌素，抗菌谱广，杀菌力强而迅速，对包括绿脓杆菌、肠道细菌及金黄色葡萄球菌在内的革兰阳性和阴性菌均有杀菌作用。临床多用其盐酸盐，用于呼吸道感染、泌尿道感染、肠道感染、胆道各系统感染、腹腔内感染、妇科疾病感染、骨关节感染及全身严重感染的治疗。

**生产厂家**　德国Bayer公司研制，1986年10月首次在菲律宾上市。上海三维制药公司，河南东方制药厂，上海第二制药厂、北京市北抗药厂，山西太原制药厂，成都药厂，天津市中央制药厂，东北制药总厂、浙江新昌制药股份有限公司，湖南岳阳市制药厂。

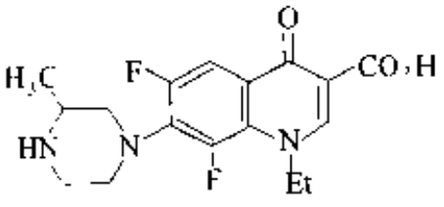
**参考资料**　[1] 张洪北　新喹诺酮类抗菌药合成路线概述. 中国医药工业杂志，1991，22(1)：37～43；[2] 郭惠元. 我国喹诺酮类抗感染药物的研究开发进展. 中国医药工业杂志，1994，25(10)：465～472；[3] 戴桂元，史达清，周龙虎，梅圣远. 环丙沙星的合成. 中国医药工业杂志，1992，23(4)：151～152；[4] 汪敦佳. 盐酸环丙沙星合成工艺的改进. 中国医药工业杂志，1994，25(7)：296～298；[5] Merck Index 12th：2374；[6] 李健，姚庆祥，奚绍祁　1-环丙基氟吡酮酸类合成抗菌剂重要中间体的一种新合成路线. 沈阳药学院学报，1991，8(1)：18～22；[7] 马明华，纪秀贞，沈佰林，万平. 盐酸环丙沙星合成工艺改进. 药学进展，1997，21(2)：109～111；[8] 美国药典，23版：375，376

## 02307　洛美沙星　Lomefloxacin　[98079-51-7]

**其它名称**　学名：1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸；1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：罗氟酸；洛美氟哌酸；Bareon；Chimono；Lomebact；Maxaquin；Uniquin；NY-198；SC-47111

**结构式**



**分子式**　$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$

**相对分子质量**　351.35

**性状**　从乙醇中得到无色针状结晶，熔点239～240.5℃。急性毒性$LD_{50}$小鼠(mg/kg)：245.6静脉注射；>4000口服。

盐酸洛美沙星(Lomefloxacin Hydrochoride)：$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$。[98079-52-8]。从水中得到无色针状结晶，熔点290～300℃(分解)。

**制法**　方法 1：2,3,4-三氟硝基苯和 Raney Ni 溶于乙醇，常压加氢。滤去催化剂，浓缩得2,3,4-三氟苯胺（Ⅰ）。收率 91.7%。

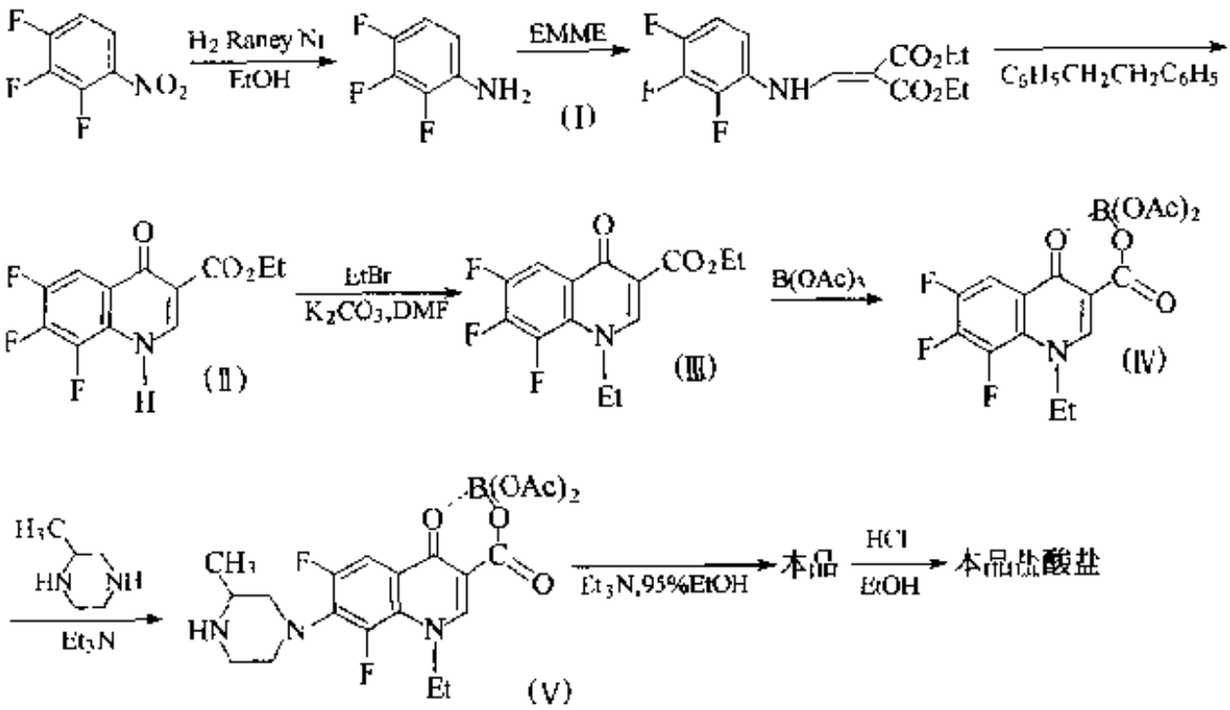
将（Ⅰ）和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯（EMME），在 140～150℃下搅拌。蒸出生成的乙醇，加入二苯乙烷，升至 220～240℃继续反应。过滤，石油醚洗涤，得化合物（Ⅱ），收率 88.3%。

在搅拌下，往化合物（Ⅱ）、二甲基甲酰胺和碳酸钾的混合液中，缓慢滴入溴乙烷，在 50～60℃反应。冷至室温，过滤，浓缩，用二氯乙烷重结晶，得化合物（Ⅲ），收率 90.3%。

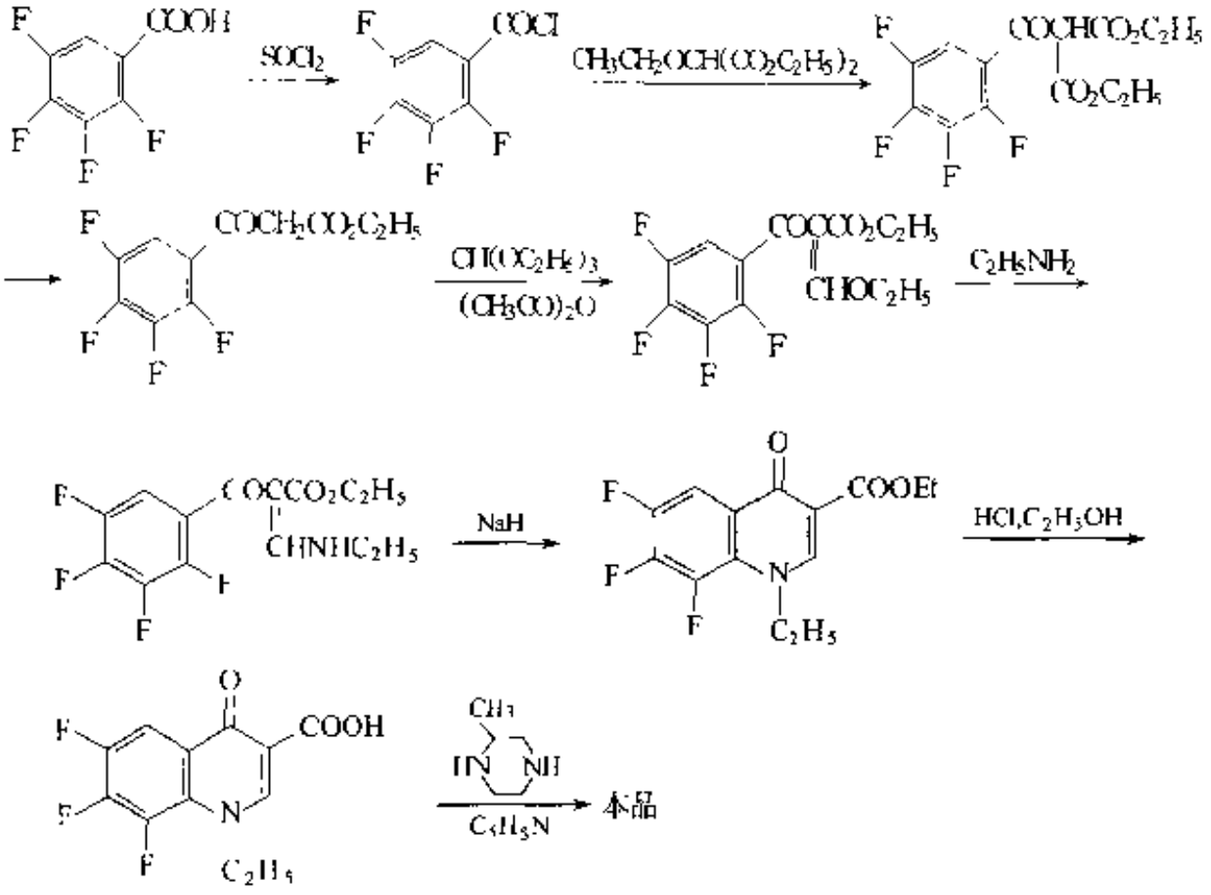
硼酸和乙酐，在室温下搅拌后再回流反应。冷却，加入化合物（Ⅲ），90℃反应。加入水，过滤，水洗，得化合物（Ⅳ），收率 90.6%。

化合物（Ⅳ）、三乙胺和 2-甲基哌嗪，室温反应。回收三乙胺，加入乙醇，过滤得化合物（Ⅴ），收率 82.1%。

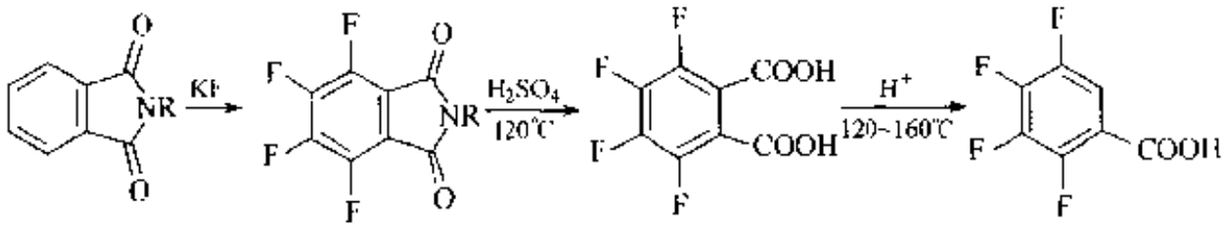
化合物（Ⅴ）、95%乙醇和三乙胺，一起回流。冷却，滤取固体，用少许乙醇洗，得白色粉状结晶的洛美沙星，收率 87.5%。用二甲基甲酰胺重结晶可得无色针状结晶的洛美沙星，熔点 241～241.9℃。按常法可得盐酸洛美沙星，收率几乎定量，用水重结晶得白色针状结晶，熔点 296～300℃。




方法 2：以2,3,4,5-四氟苯甲酸为原料，经氯化亚砜氯化为酰氯，再和乙氧基丙二酸二乙酯缩合，然后脱羧生成四氟苯甲酰基乙酸乙酯，接着和原甲酸三乙酯在乙酸酐作用下缩合得到烯键，和乙胺反应以取代乙氧基，在氢化钠作用下环合生成喹啉环衍生物，酯基水解成羧基，最后和 2-甲基哌嗪反应，得到洛美沙星。



2,3,4,5-四氟苯甲酸可通过下列反应得到：



**用途**　为长效喹诺酮类口服抗菌药。通过抑制细菌 DNA 回旋酶、使细菌停止生长而发挥抗菌作用。抗菌谱广，高效，安全，代谢稳定，耐受性好。因和茶碱无交叉作用，对气喘患者兼用无禁忌，故特别适合老年人使用。可用于呼吸道感染、败血症、肠炎、尿路感染、妇科疾病感染、眼及口腔感染，还可于手术后预防感染。

**生产厂家**　日本北陆制药株式会社研制，北陆和盐野义公司联合开发，并转让给日本千寿公司和美国 Searl 公司。1989 年首先在阿根廷上市，后在其它众多国家上市。南京第二制药厂，江苏常州第二制药厂，江西余江制药厂，辽宁锦州化学制药厂。

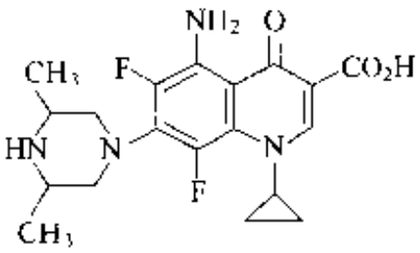
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5592；[2] 王尔华，姚宏，彭司勋. 盐酸洛美沙星合成工艺改进. 中国医药工业杂志，1991，22(10)：437～439；[3] Itoh Y，Kato H，Ogawa N，et al. 6-Fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted piperazinylquinoline-3-carboxylic acids and the method for preparing the same. US 4528287，1985-07-09

## 02308　司氟沙星　Sparfloxacin　[110871-86-8]

**其它名称**　学名：顺-5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3,5-二甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸；(*cis*)-5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：司帕沙星；AT-4140；CI-978；PD-131501；Spara；Zagam

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$

**相对分子质量**　392.41

**性状**　从氯仿-乙醇中结晶，熔点 266～269℃（分解）。$pKa_1$ 6.25，$pKa_2$ 9.30。

**制法**　2,3,4,5-四氟苯甲酸溶于1,2-二氯乙烷，在 60℃ 滴加发烟硝酸和浓硫酸(1:1，体积比）的混合液，在 70℃ 反应后放置过夜。将反应液倾入水中，静置分层。水层用二氯乙烷提取，提取液浓缩，残液用四氢呋喃重结晶，得硝化产物（Ⅰ），收率 60%。

该硝化产物和氯化亚砜及数滴二甲基甲酰胺一起，回流至固体全溶。蒸出未反应的氯化亚砜，残液溶于甲苯，在－5～0℃下加到镁条和无水乙醇、四氯化碳、丙二酸二乙酯及甲苯的混合液中，反应后室温过夜。倾入冰水和浓盐酸的混合液，静置分层。水层用甲苯提取，提取液用饱和盐水洗，干燥，减压浓缩。往残液中加入水和浓硫酸，回流，冷却。用二氯甲烷提取，提取液用饱和盐水洗，干燥，浓缩得酯化产物（Ⅱ），收率 90%。

酯化产物（Ⅱ）、原甲酸三乙酯和醋酐，一起回流，减压浓缩得缩合产物（Ⅲ），收率 95%。

将（Ⅲ）、乙醇和环丙胺，一起回流。回收乙醇，再加入二甲基甲酰胺和无水碳酸钠，90℃ 反应。冷却，过滤，得环合产物（Ⅳ），收率 71%。

铁粉、水和浓盐酸回流，冷至 85℃ 滴加环合产物（Ⅳ）的乙醇溶液，回流。热滤，用乙醇洗铁泥。滤液和洗液合并，蒸出乙醇。冷却，过滤，乙醇重结晶，得还原产物（Ⅴ），收率 74.8%。

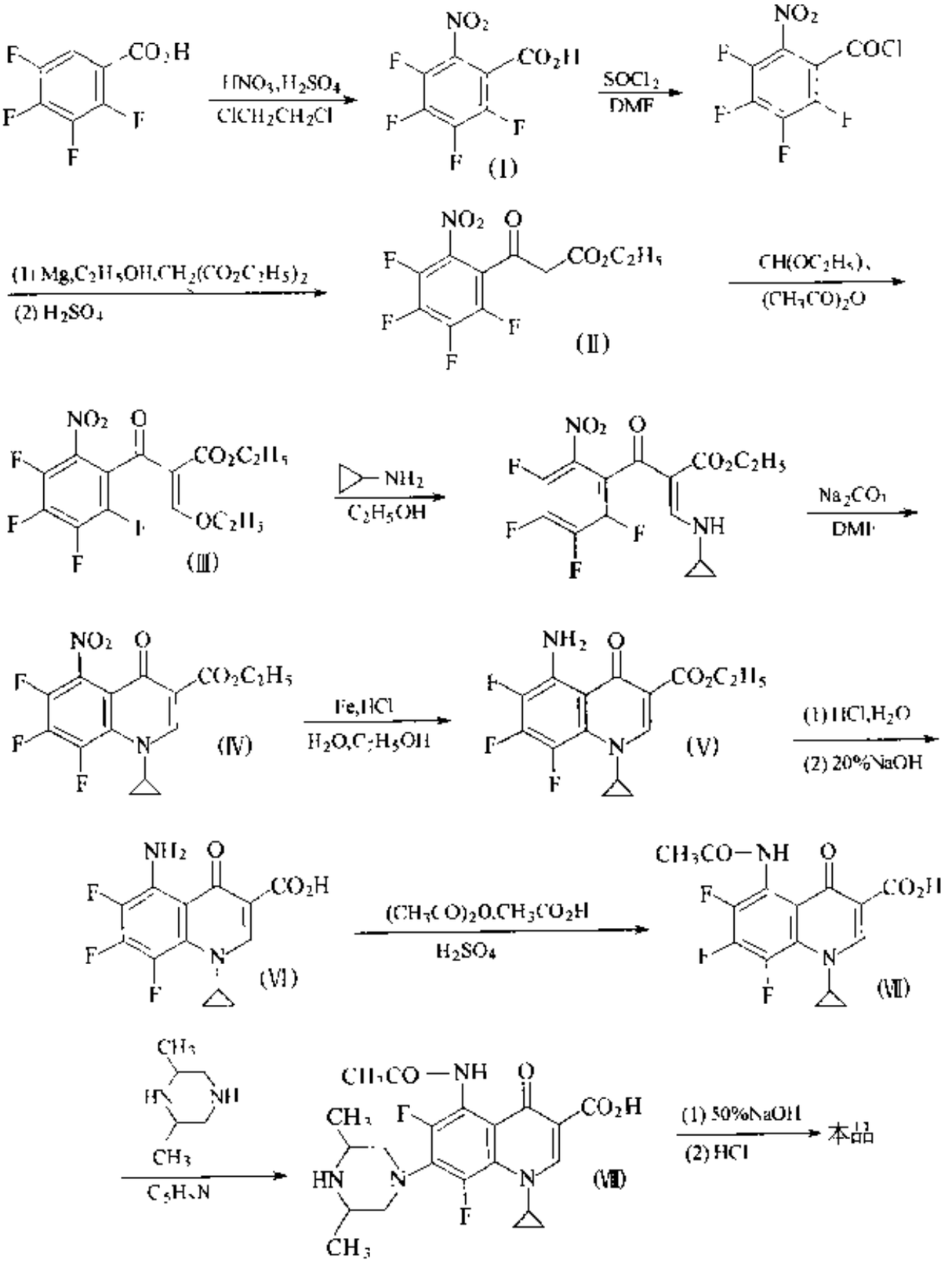
还原产物（Ⅴ）在 6mol/L 盐酸中回流，冷至室温用 20% 氢氧化钠调至中性。冷却，过滤，水洗，用乙醇重结晶，得水解产物（Ⅵ），收率 95%。

水解产物（Ⅵ）、醋酐和醋酸混合，加数滴浓硫酸，回流。减压浓缩后水洗，用氯仿重结晶，得酰化产物（Ⅶ），收率 90%。

酰化产物（Ⅶ）、顺 2,6-二甲基哌嗪和吡啶，一起回流。浓缩至干后水洗，乙醇重结晶，得缩合产物（Ⅷ），收率 84%。

缩合产物（Ⅷ）和 5% 氢氧化钠于 110℃ 下反应。用水稀释，稀盐酸调至

pH=9。过滤，用氨水重结晶，得司氟沙星，收率 91%，熔点 267 ~ 270℃（分解）。




**用途**　对革兰阴性菌的活性相同或略逊于环丙沙星，但对革兰阳性菌、厌氧菌、衣原体、支原体的活性均优于后者。适用于革兰阴性和阳性菌、厌氧菌及支原体、衣原体等敏感菌引起的感染。另外，在治疗结核病方面可能具有良好的

前景。

**生产厂家**　日本大日本制药公司于1993年首先在日本批准上市。

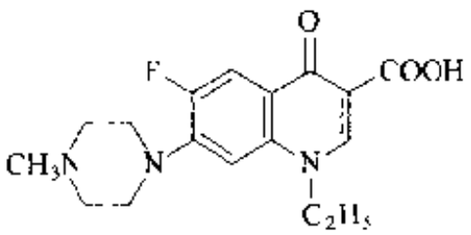
**参考资料**　[1] 戚建军，郭惠元　司氟沙星合成路线图解. 中国医药工业杂志，1995，26(12)：563～565；[2] Merck Index 12th：8884；[3] 申永存，邹淑静. 司氟沙星合成工艺研究. 中国医药工业杂志，1997，28(4)：151～153

## 02309　培氟沙星　Pefloxacin　[70458-92-3]

**其它名称**　学名：1-乙基-1,4-二氢-6-氟-7-(4-甲基-1-哌嗪)-4-氧代-3-喹啉羧酸；1-Ethyl-1,4-dihydro-6-fluoro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：甲氟哌酸；培氟哌酸；Pefloxacine；EU-5306；1589RB；AM-725；Peflacine；1589mRB；Peflox

**结构式**



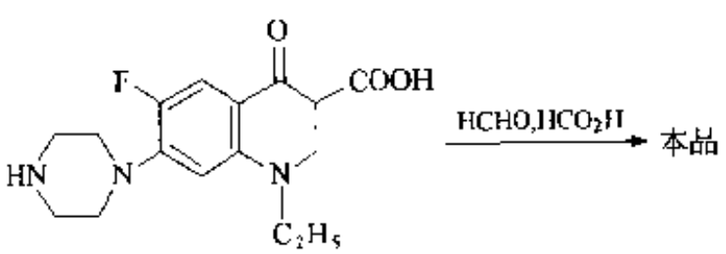
**分子式**　$C_{17}H_{20}FN_3O_3$

**相对分子质量**　333.36

**性状**　类白色晶体，熔点270～272℃（分解）（从二甲基甲酰胺得到）。溶于碱性和酸性溶液，微溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：225 静脉注射；1000 口服；大鼠（g/kg）：1.5 腹腔注射；2.5 口服。

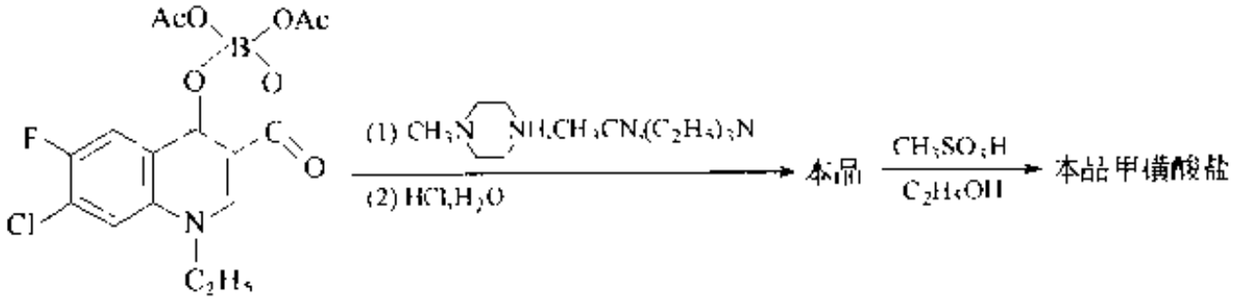
甲磺酸培氟沙星（Pefloxacin Mesylate）：$C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$。[149676-40-4]。白色至微黄色结晶性粉末，几无臭，味微苦。易溶于水，微溶于乙醇，几不溶于乙醚。

**制法**　其合成可以诺氟沙星为原料，经甲基化而得产品。




也可以从诺氟沙星中的中间体硼螯合物开始制备。该硼螯合物、乙腈、*N*-甲基哌嗪和三乙胺混合，室温反应后再回流。蒸除溶剂，加水，浓盐酸调至pH－3后再回流。加入活性炭脱色，过滤。滤液碱化至pH＝11，再加活性炭脱色，过滤，用30%醋酸中和至pH＝6.7～7.2，冰箱中过夜。过滤，水洗，干燥得类白色的培氟沙星，收率82%，熔点270～272℃。培氟沙星溶入无水乙醇中，在60～70℃下滴加甲磺酸，反应。冷至15℃，过滤析出的结晶，用10倍乙醇重结晶，得甲磺酸培氟沙星，收率88.5%。

也可硼螯合物、N-甲基哌嗪和三乙胺一起回流，再碱性水解，酸化至 pH=7.2，得培氟沙星；将其加入甲磺酸的水溶液中，反应得到的粗品用 85% 乙醇重结晶，得甲磺酸培氟沙星，收率 79.4%，熔点 284℃。




**用途**　第三代喹诺酮类抗菌药，有广谱的抗菌作用，其抗菌谱和抗菌活性和氟哌酸类似。通过干扰 DNA 的复制以及菌体蛋白的合成而发挥抑制或杀灭细菌的作用。对金葡菌具有较强的抗菌作用，对多种革兰阴性菌及耐氨苄青霉素、TMP、头孢 V 号的菌株有非常强的抗菌作用，对肠道细菌和第三代头孢菌素一样有效，但对厌氧菌、结核杆菌、梭状芽孢菌作用较差。不易产生耐药性。用于败血症，菌性脑膜炎，呼吸道、尿道、肾、肝胆、妇科疾病，骨和关节等感染。

**生产厂家**　法国龙-保朗克（Rhone-poukenc）公司研制，1984 年在法国上市。后在众多国家上市。但因疗效和后来的环丙氟哌酸、氟嗪酸相比，有所不足，日本各厂已停止生产。广西桂林制药厂，太原制药厂。

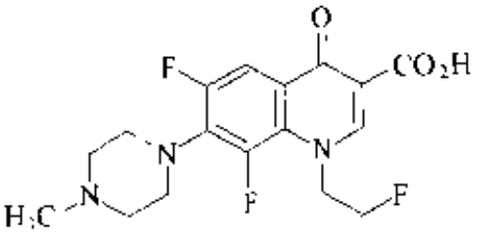
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7197; [2] 赵国君. 甲磺酸培氟沙星合成工艺改进. 中国医药工业杂志，1997，28(1)：12；[3] 马明华，纪秀贞. 甲磺酸培氟沙星合成工艺改进. 中国医药工业杂志，1996，27(3)：100～101

## 02310　氟罗沙星　Fleroxacin　[79660-72-3]

**其它名称**　学名：6,8-二氟-1-(2-氟乙基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸；6,8-Difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：三氟沙星；沃尔得片；AM-833；Ro-23-6240；Megalocin；Megalone；Quinodis

**结构式**




**分子式**　$C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$

**相对分子质量**　369.34

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠、大鼠、犬（mg/kg）：>4000，>4000，>1000 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：217～237 静脉注射。

盐酸氟罗沙星（Fleroxacin Hydrochloride）：$C_{17}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot HCl$、在水中结晶，熔点 269～271℃（分解）。

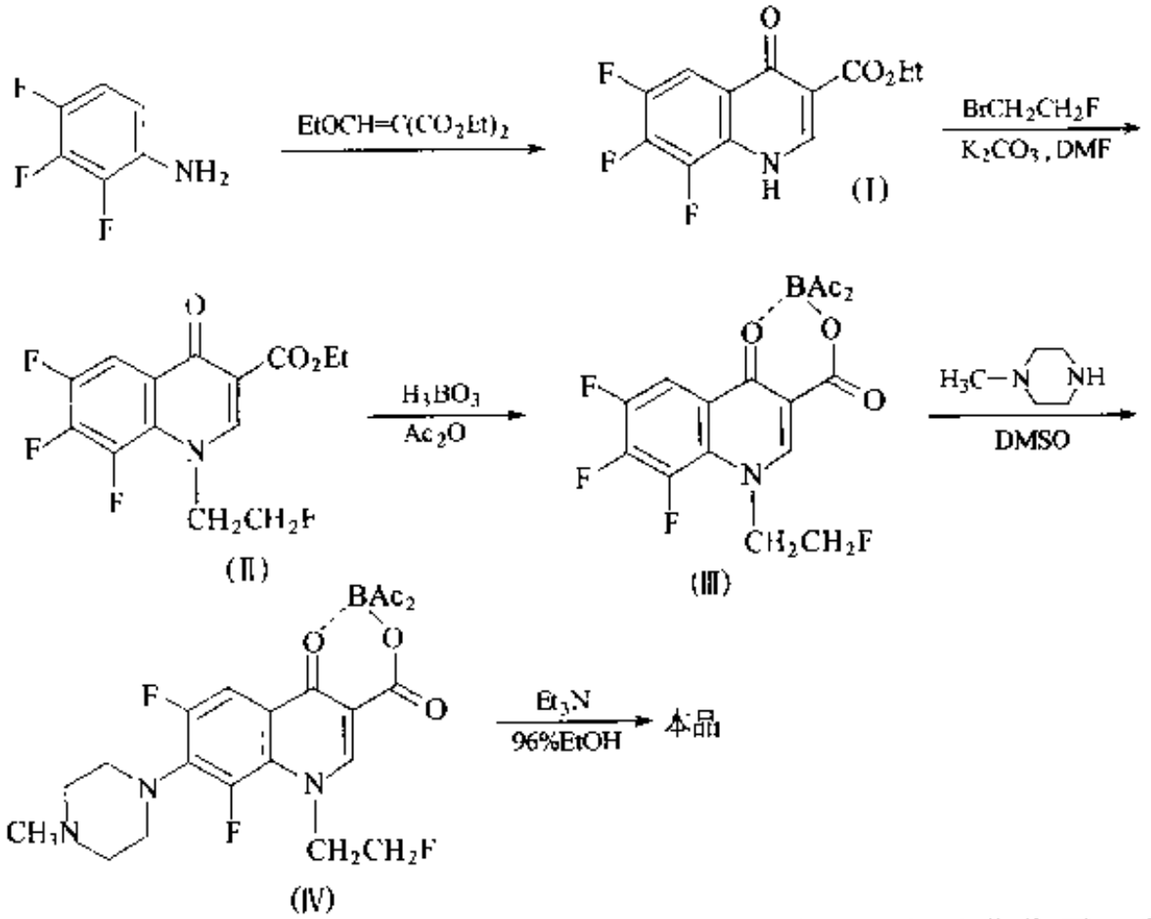
**制法**　2,3,4-三氟苯胺和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯，在 150℃反应，并蒸去生成的乙醇。然后加入十六烷，在 200～220℃下进行环合，生成6,7,8-三氟-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯（Ⅰ），收率 90%。

化合物（Ⅰ）和无水碳酸钾溶于二甲基甲酰胺，在室温下缓慢滴加氟溴乙烷。滴毕，升至 60～70℃反应，得化合物（Ⅱ），收率 79%。

硼酸和乙酸酐在室温下搅拌后，加入化合物（Ⅱ），在 105～110℃下反应。得化合物（Ⅲ），收率 80%。

化合物（Ⅲ）和 *N*-甲基哌嗪溶于二甲亚砜，于 80～90℃下反应，得化合物（Ⅳ），收率 89.1%。

化合物（Ⅳ）、95% 乙醇和三乙胺，一起回流，水解得氟罗沙星，收率 90%。总收率 40%。




**用途**　喹诺酮类抗菌药，通过抑制细菌的 DNA 促旋酶而起杀菌作用。和其它抗生素之间无交叉耐药性，适用于敏感菌引起的淋球菌性尿道炎、急性支气管炎、慢性支气管炎的急性发作、肺炎、膀胱炎、肾盂肾炎、前列腺炎、慢性复杂性尿路感染、伤寒、细菌性痢疾、皮肤软组织感染以及腹腔感染等。

**生产厂家**　日本杏林公司开发，1992年上市。

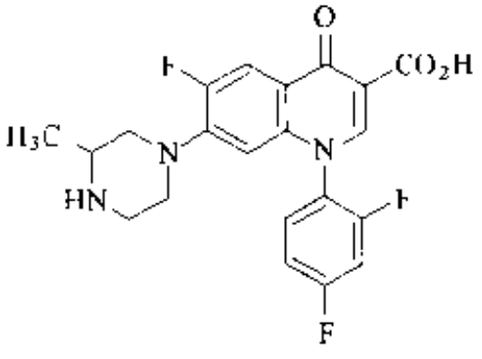
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4137；[2] Irikura T，Koga H and Murayama S. Quinoline carboxylic acid derivatives and process for the preparation. US 4398029，1983-08-09；[3] 王尔华，俞熔. 氟哌诺酮类抗菌剂氟罗沙星合成工艺研究　中国药科大学学报，1995，26(6)：321～323

## 02311　替马沙星　Temafloxacin　[108319-06-8]

**其它名称**　学名：1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧-3-喹啉羧酸；1-(2,4-Difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid

别名：T-1258；A-63004；Teflox；Temac；Omniflox；A-62254

**结构式**

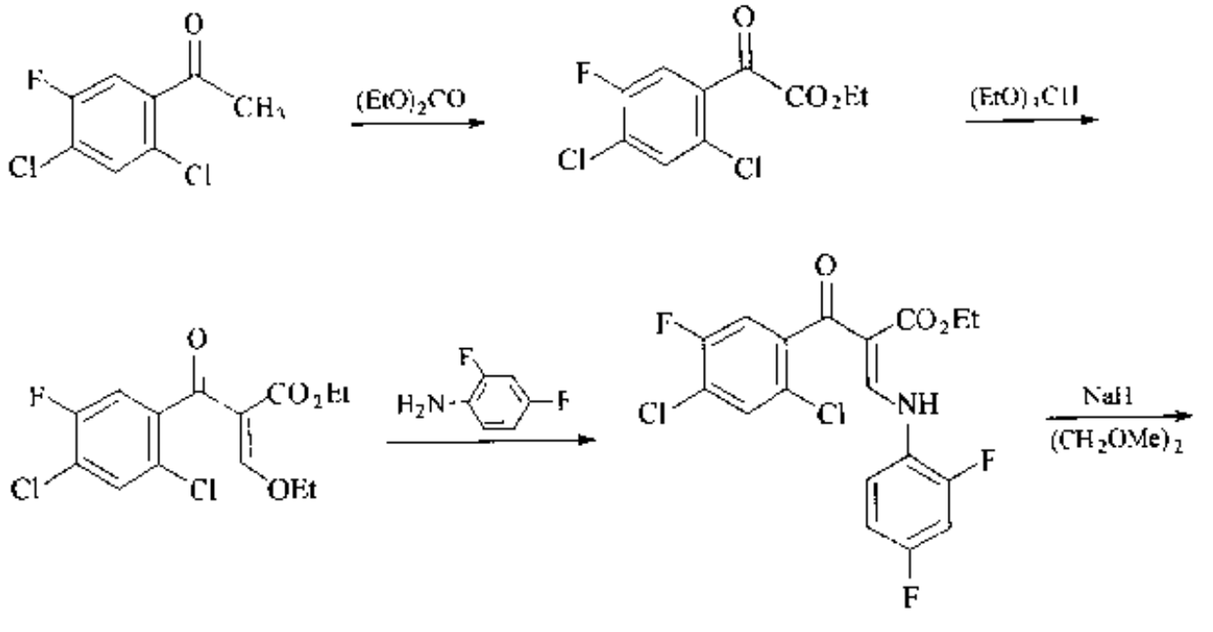


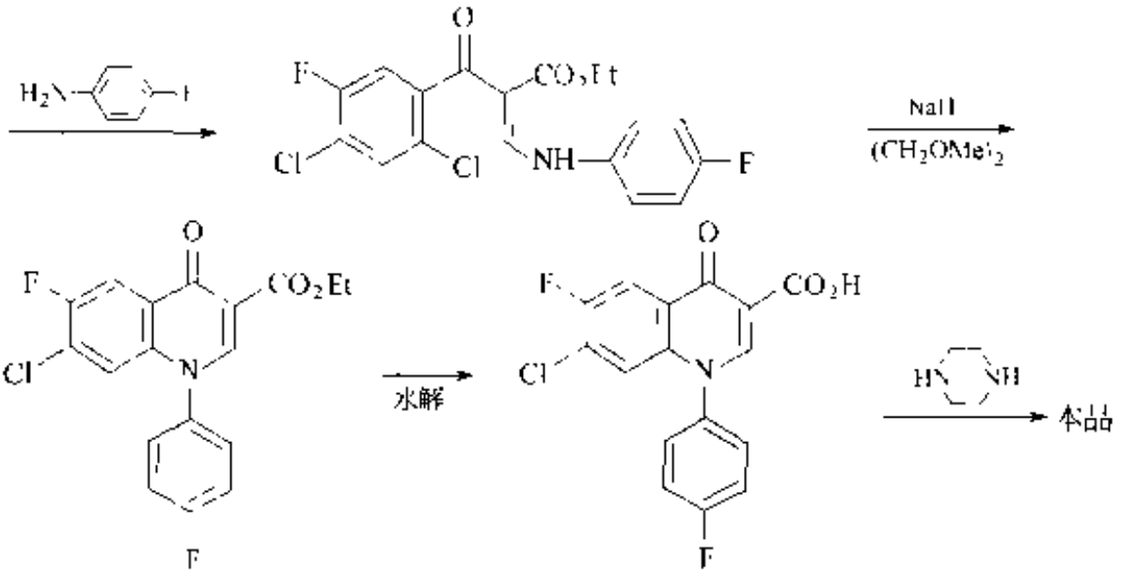
**分子式**　$C_{21}H_{18}F_3N_3O_3$

**相对分子质量**　417.39

**性状**　乙醇中结晶，熔点274～276℃。

**制法**　2,4-二氯-5-氟苯乙酮和碳酸二乙酯缩合，再和原甲酸三乙酯缩合，然后和2,4-二氟苯胺缩合。接着在氢化钠作用下，在乙二醇二甲醚中回流环合，水解后和2-甲基哌嗪缩合得产物。






**用途**　喹诺酮类抗菌药。

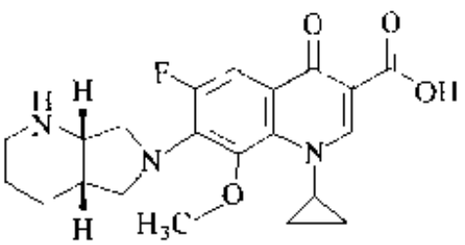
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8517; [2] Chu D T. Quinoline antibacterial compounds. US 4730000, 1988-03-08

## 02313　莫西沙星　Moxifloxacin　[151096-09-2]

**其它名称**　学名：(4*aS*-*cis*)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-7-(六氢-6*H*-吡咯[3,4-*b*]吡啶-6-基)-4-氧-3-喹啉羧酸；(4*aS*-*cis*)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：Avelox

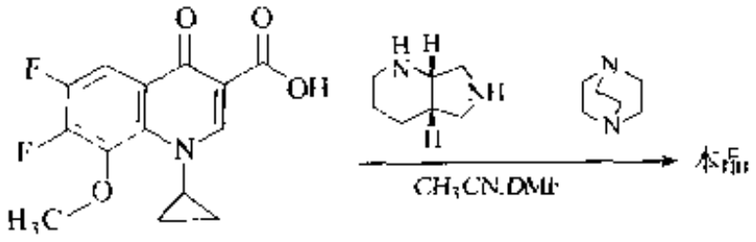
**结构式**

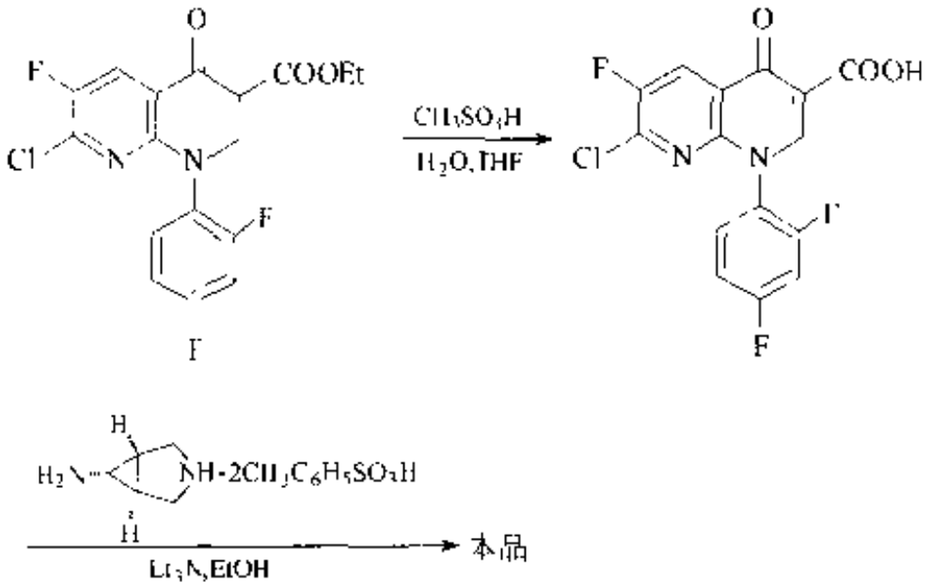


**分子式**　$C_{21}H_{24}N_3O_4F$

**相对分子质量**　401.43

**制法**　1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧-3-喹啉羧酸溶于乙腈和二甲基甲酰胺，加入1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和(+)-[S,S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷，回流1h。冷却，过滤析出的沉淀，水洗。和水一起搅拌片刻，过滤，干燥。剩余物用硅胶层析，二氯甲烷/甲醇/17%氨水=30:8:1展开，得莫西沙星，熔点203～208℃。





**用途**　喹诺酮类抗菌药。

**生产厂家**　美国辉瑞（Pfizer）公司开发，1998年在美国上市。

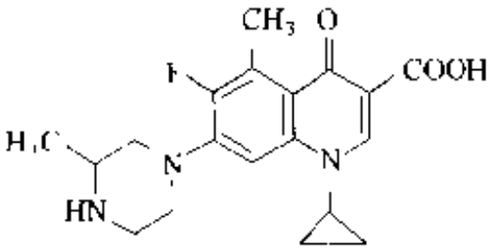
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9919; [2] Brighty K E. Azabicyclo quinolone and naphthyridinonecarboxylic acids. US 5164402, 1992-11-17; [3] Norris T. Process for preparing quinolone and naphthyridone carboxylic acids. US 6114531, 2000-09-05; [4] Norris T, Rose P R and DeVries K M. Process and intermediates for preparing trovafloxacin acid salts. EP 989119, 2000-03-29; [5] Norris T. Processfor preparing quinolone and naphthyridone carboxylic acids. FP 976749, 2000-02-02; [6] Narita H, Konishi Y, Nitta J, et al. 6-Fluoro-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridines. GB 2191776, 1987-12-23

## 02315　格帕沙星　Grepafloxacin　[146863-02-7]

**其它名称**　学名：(±)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-5-甲基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧-3-喹啉羧酸；(±)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

别名：OPC-17116；Vaxar

**结构式**

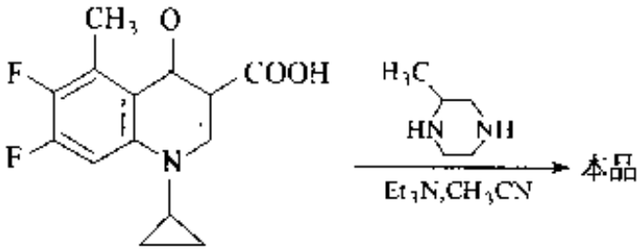


**分子式**　$C_{19}H_{22}FN_3O_3$

**相对分子质量**　359.40

**性状**　二水合物：熔点190～192℃。

**制法**　1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-3-喹啉羧酸和2-甲基哌嗪在三乙胺存在下，在乙腈中搅拌，可得产物。




**用途**　喹诺酮类抗菌药。

**生产厂家**　日本 Warner-Lambert Co.，Morris Plains，New Jersey 开发，1997 年在德国上市。

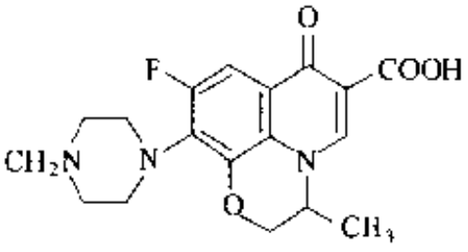
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4567; [2] Domagala J M, Hagen S E and Kiely J S. Antibacterial agents. EP 326891, 1989-08-09; [3] Domagala J M, Hagen S E and Kiely J S. Antibacterial agents. WO 8906649, 1989-07-27

## 02316　氧氟沙星　Ofloxacin　[82419-36-1]

**其它名称**　学名：(±)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基哌嗪基)-7-氧代-7*H*-吡啶并[1,2,3-*de*]-1,4-苯并噁嗪-6-羧酸；(±)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

别名：氟嗪酸；泰利必妥；康泰必妥；噁嗪氟哌酸；奥氟哌酸；Ofloxacine；DL-8280；HOE-280；Exocin；Flobacin；Floxil；Floxin；Ofloxet；Oflocin；Oxaldin；Tarivid；Visiren

**结构式**

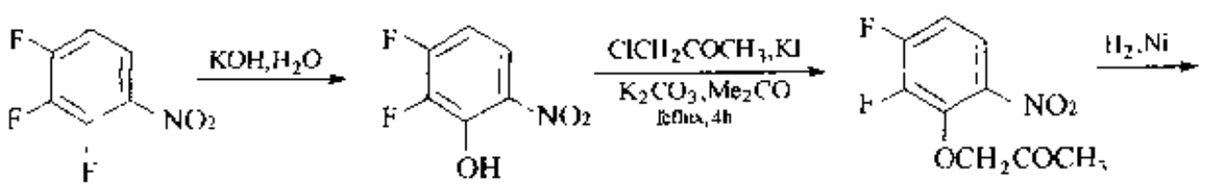



**分子式**　$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

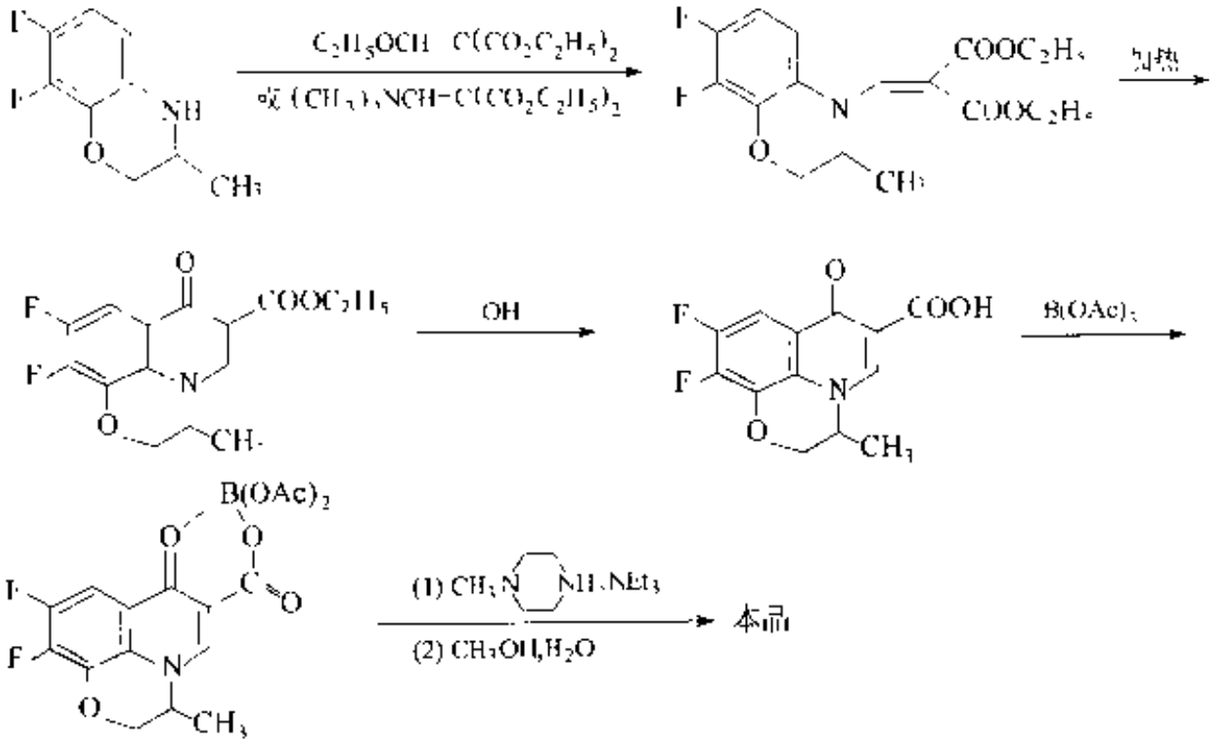
**相对分子质量**　361.37

**性状**　从乙醇中得到无色针状结晶，无臭，味苦。易溶于冰醋酸，较易溶于氯仿、难溶于甲醇、乙醇、丙酮、氯仿或水，不溶于乙酸乙酯。熔点 250－257℃(分解)。急性毒性 $LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠 (mg/kg)：5450，5290，3590，3750 口服；208，233，273，276 静脉注射；＞10000，＞10000，7070，9000 皮下注射。

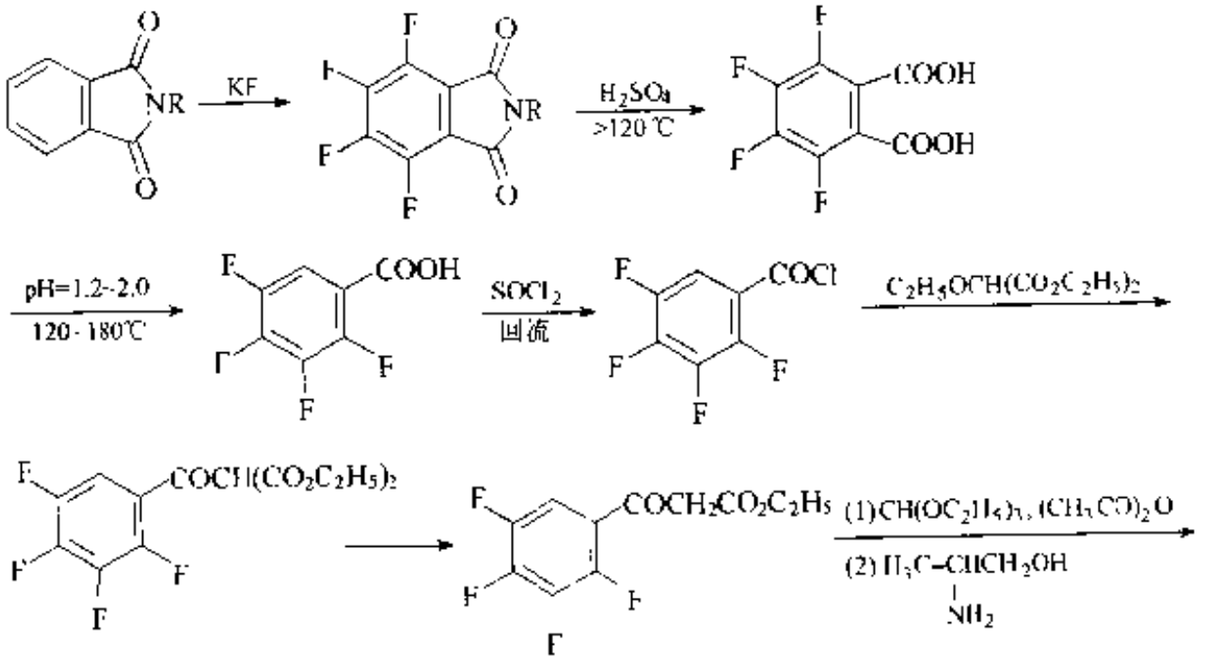
**制法**　方法 1：以2,3,4-三氟硝基苯为起始原料，经选择性碱水解、醚化、还原、与$C_2H_5OCH{=}C(COOEt)_2$或$(CH_3)_2NCH{=}C(COOEt)_2$ 缩合、环合、水解，与乙

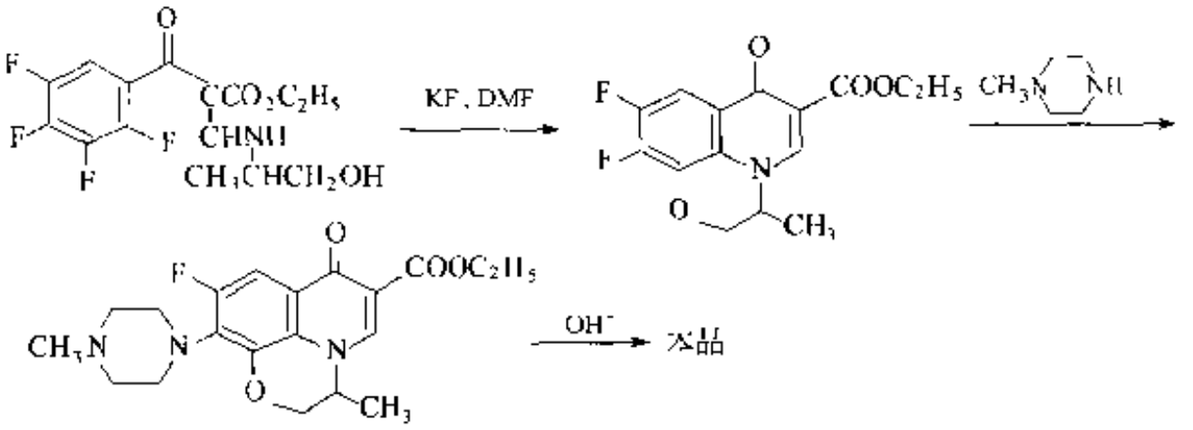


酸硼作用后，再引入 N-甲基哌嗪而得产品。

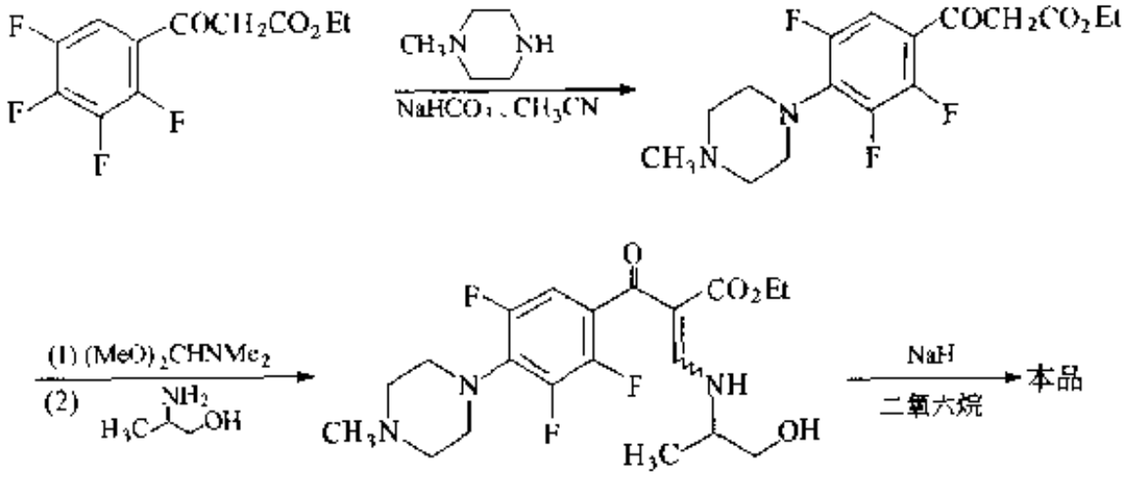


方法 2：以邻苯二甲酰亚胺衍生物为原料，经氟化生成四氟邻苯二甲酰亚胺，水解、脱羧生成2,3,4,5-四氟苯甲酸，再氯化、酰化、脱羧生成2,3,4,5-四氟苯甲酰乙酸乙酯，接着先和原甲酸三乙酯、后和 2-氨基丙醇反应，再环合生成吡啶并[1,2,3-*de*][1,4]苯并噁嗪衍生物，最后和哌嗪反应生成氧氟沙星。






方法 3：上述得到的四氟苯甲酰乙酸乙酯，先和甲基哌嗪反应，引入哌嗪基后，再引入侧链后环合，然后水解得氧氟沙星。在氧氟沙星的制备中，哌嗪基的引入是一研究热点。越后引入，对其收率影响越大。该方法先把哌嗪引入，其引入收率可达 88%。但在环合时，必须用强碱，如氢化钠，才能进行环合。




**用途**　第三代喹诺酮类合成抗菌药，具有抗菌谱广、抗菌活性强、生物利用度好、口服安全有效、毒性作用低、无耐药性等优点。其对多种革兰阳性和革兰阴性菌均有较好的抗菌作用，对绿脓杆菌、衣原体也有抗菌作用。对新青霉素、氯林可霉素、庆大霉素耐药的菌株以及对氟哌酸耐药的菌株，本品作用良好，无交叉耐药性。此外，对厌氧菌也有一定的抗菌作用。用于敏感菌所致的呼吸系统感染、肠道感染、皮肤软组织感染、泌尿系统感染等。

**生产厂家**　日本第一制药公司和群马大学共同研制，日本秋田工厂生产，1985 年 4 月上市。上海三维制药公司，浙江新昌制药股份有限公司，江苏昆山制药总厂，成都制药二厂，江苏中国药科大学医药化工厂，辽宁东北第六制药厂，上海第二制药厂，安徽芜湖第三制药厂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6865; [2] 王尔华，周桑琪，彭司勋. 氟哌诺酮类抗

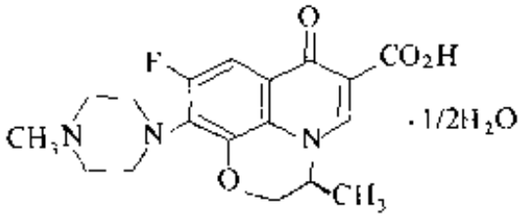
菌剂氧氟沙星合成工艺研究．中国医药工业杂志，1991，22(9)：385～386；[3] Egawa H, Miyamoto T and Matsumoto J. A new synthesis of 7*H*-pyrido [1,2,3-*de*] [1,4] benzoxazine derivatives including an antibacterial agent, Ofloxacin. Chem Pharm Bull, 1986, 34(10): 4098～4102；[4] Hayakawa I, Hiramitsu T and Tanaka Y. Benzoxazire derivatives. US 4382892, 1983-05-10

## 02317　左氧氟沙星　Levofloxacin　[100986-85-4]

**其它名称**　学名：*S*-(－)-9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7*H*-吡啶[1,2,3-*de*]-1,4-苯并噁嗪-6-羧酸半水合物；S-(－)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

别名：左氟沙星；左旋氧氟沙星；Cravit；DR-3355

**结构式**



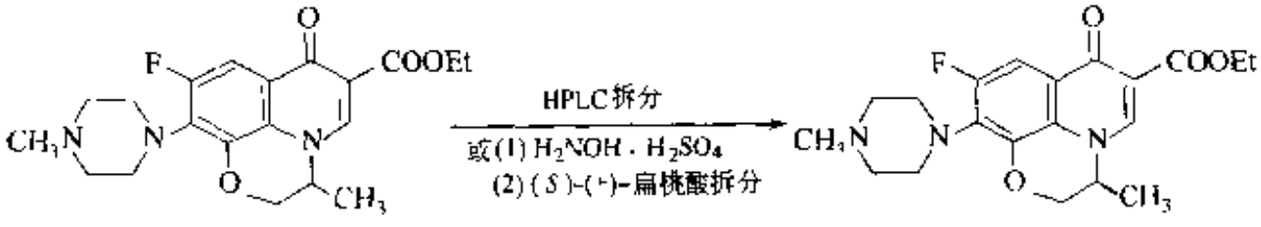
**分子式**　$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

**相对分子质量**　370.70

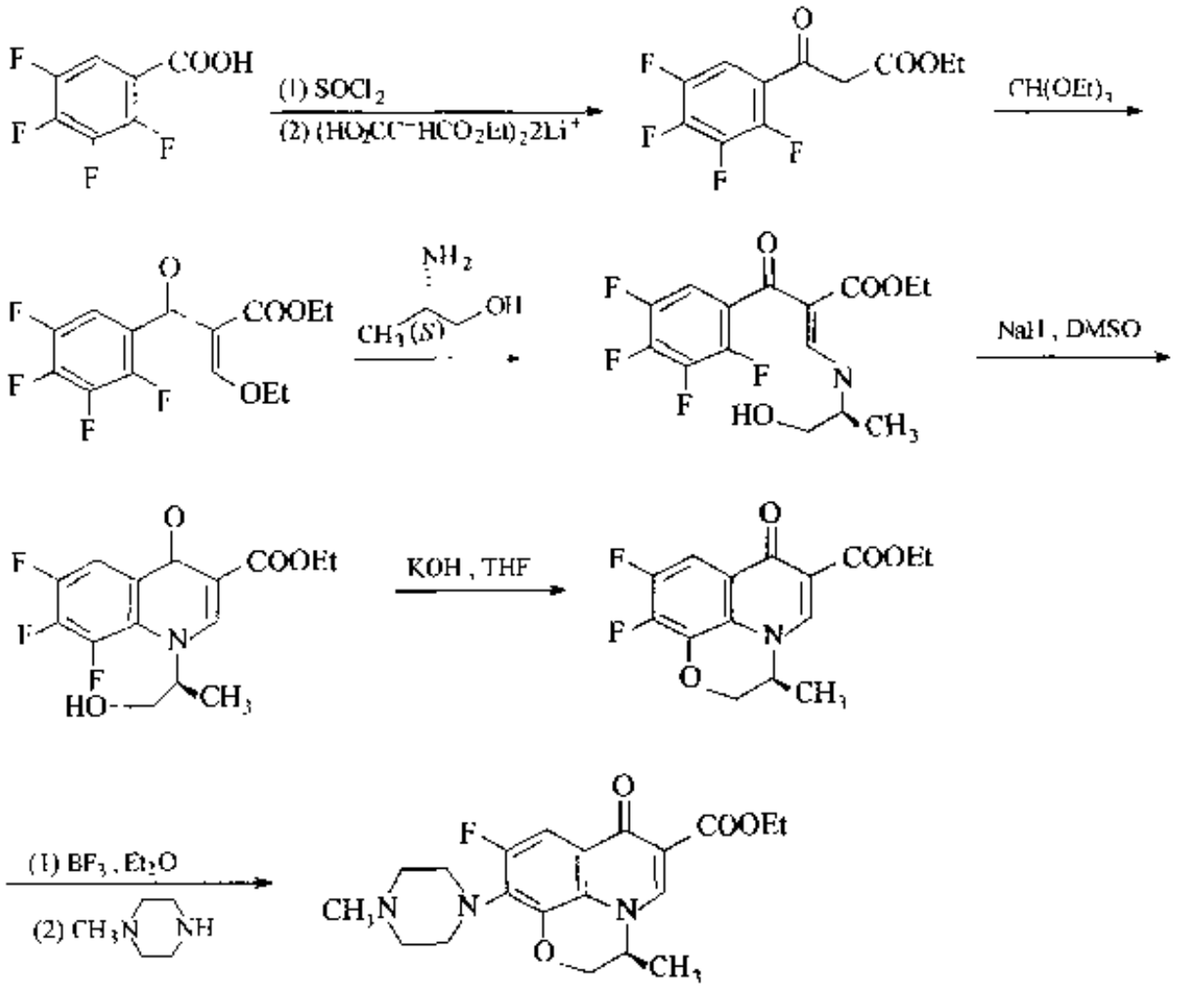
**性状**　左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体，为半水合物。其在水中的溶解度为后者的10倍，从乙醇-乙醚中得到针状结晶，熔点225～227℃。$[\alpha]_D^{23}$ －76.9°（C=0.385，0.5mol/L氢氧化钠溶液）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：1881，1803，1478，1507口服。

**制法**　左氧氟沙星的合成主要在于手性中心的引入，其制备方法大致可以分为以下几种：

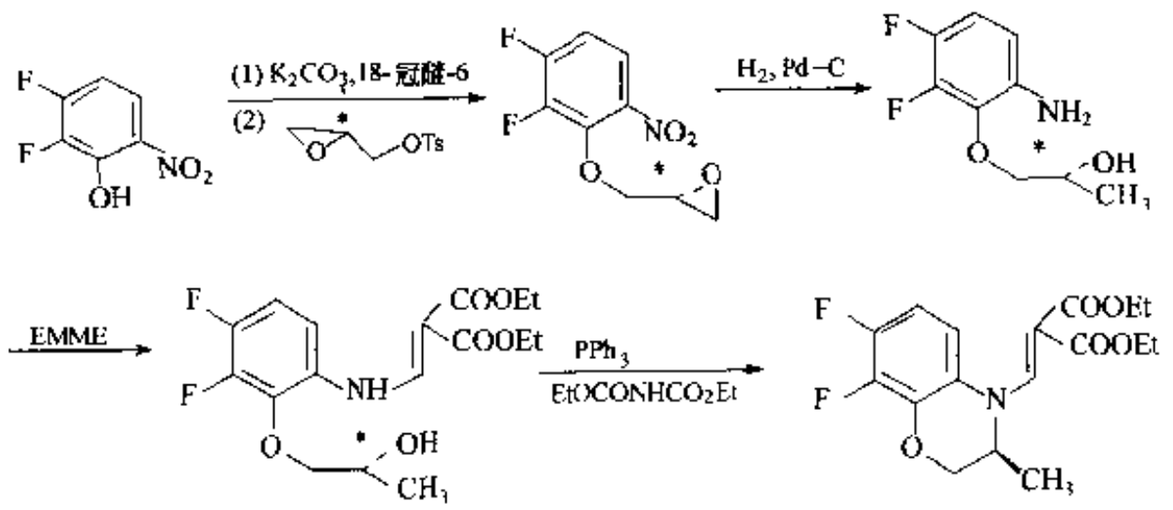
方法1：由外消旋的氧氟沙星经填充特殊固定相的高效液相色谱柱直接拆分得左旋体；或将氧氟沙星以硫酸羟胺处理后，用盐酸酸化得盐酸盐经碱性离子交换柱处理，得到的两性化合物，加入（*S*）-（+）-扁桃酸，其与（－）-异构体成盐后形成结晶，可通过离子交换树脂，再经还原脱氨基得产品。

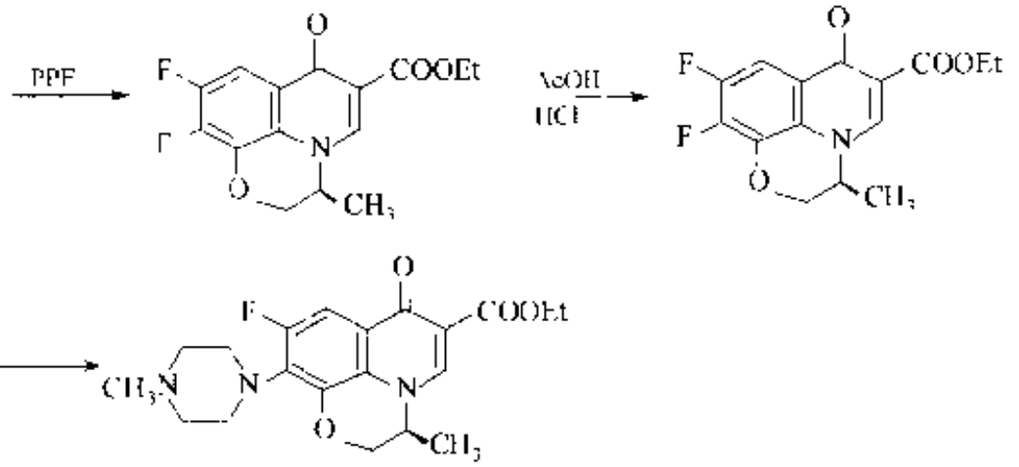



方法2：以2,3,4,5-四氟苯甲酸为原料，通过常用的方法制得2-（乙氧亚甲基）-3-氧代-3-（2,3,4,5-四氟苯基）丙酸乙酯后，再与（*S*）-2-氨基丙醇反应引入不对称碳原子，然后闭环、水解、引入甲基哌嗪而得产品。

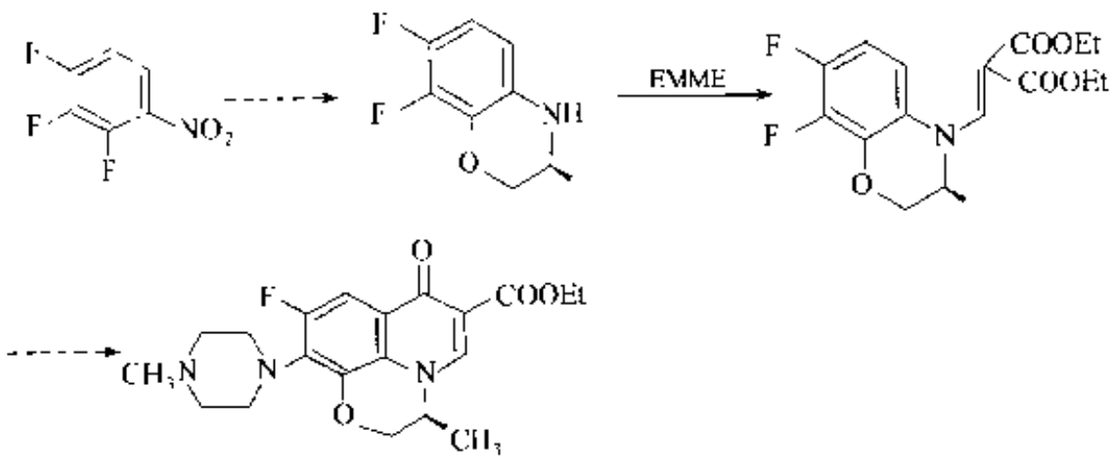


方法 3：也可以2,3-二氟-6-硝基苯酚为原料，与 *R* 构型的对甲苯磺酸缩水甘油酯在相转移催化剂存在下反应生成光学活性化合物，然后经还原并与乙氧亚甲基丙二酸二乙酯（EMME）缩合，再经 Mitsunobu 试剂处理，闭环，再闭环，水解，引入哌嗪基得产品。

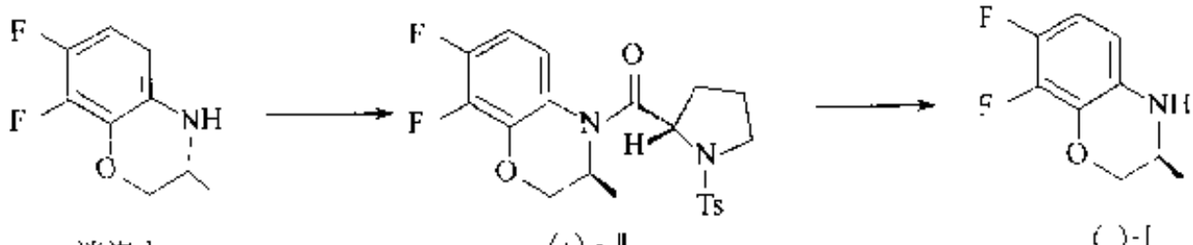





方法 4：以三氟硝基苯为原料，通过多种方法合成出光学活性的苯并噁唑中间体后，再通过常用的方法合成出产品。




其中一种方法是以氧氟沙星制备中的消旋中间体化合物（Ⅰ）为原料。方法如下：32.8g 化合物（Ⅰ）溶于 28ml 吡啶和 300ml 二氯甲烷，在室温下加入（S）-*N*-对甲苯磺酰基脯氨酰氯［由 61.9g（S）-*N*-对甲苯磺酰基脯氨酸和 50ml 氯化亚砜在 350ml 苯中反应而得］，再搅拌 2h。反应液依次用 10%盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗，无水硫酸镁干燥。浓缩得一油状物，用乙酸乙酯-己烷结晶，得（－）-体，废弃。母液浓缩后成为一油状物，用硅胶层析，苯-乙酸乙酯（25:1，体积比）洗脱。洗脱液浓缩后，再用乙醇-乙醚结晶，得 33.4g 无色结晶的（＋）-构型的化合物（Ⅱ），收率86%。将32.8g化合物（Ⅱ）溶于




消旋 I　　(+)-Ⅱ　　(-)-I

1000ml 乙醇，加入 500ml 1mol/L 氢氧化钠溶液，回流 2h。浓缩后溶于苯，用饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后用硅胶层析，用苯洗脱，得 12.2g 无色油状的（－）-化合物（Ⅰ），收率 88%。

**用途**　左氧氟沙星具有卓越的体外活性，比氧氟沙星毒副作用小、安全性大以及良好的药代动力学性质。可广泛应用于呼吸道感染、妇科疾病感染、皮肤和软组织感染、外科感染、胆道感染、性传播疾病以及耳鼻口腔科感染等多种细菌感染的一种口服或肠胃外用的广谱氟喹诺酮抗菌药物。

**生产厂家**　日本第一制药株式会社开发，1993 年上市。

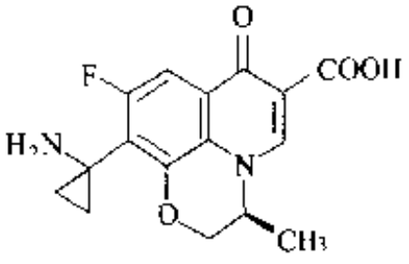
**参考资料**　[1] 苗华，郭惠元. 左氟沙星合成路线图解. 中国医药工业杂志，1994，25(4)：185～188；[2] 唐建国. 氟喹诺酮药物左氟沙星. 国外医药——抗生素分册，1996，17(5)：380～387；[3] Merck Index 12th：6865；[4] Atarashi S，Yokohama S，Yamazaki K I，Sakano K I，Imamura M and Hayakawa I. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. Chem Pharm Bull，1987，35(5)：1896～1902

## 02318　帕楚沙星　Pazufloxacin　[127045-41-4]

**其它名称**　学名：(S)-(－)-10-(1-氨基环丙基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7*H*-吡啶并[1,2,3-*de*][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸；(*S*)-(－)-10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

别名：T-3761；T-3762

**结构式**



**分子式**　$C_{16}H_{15}FN_2O_4$

**相对分子质量**　318.30

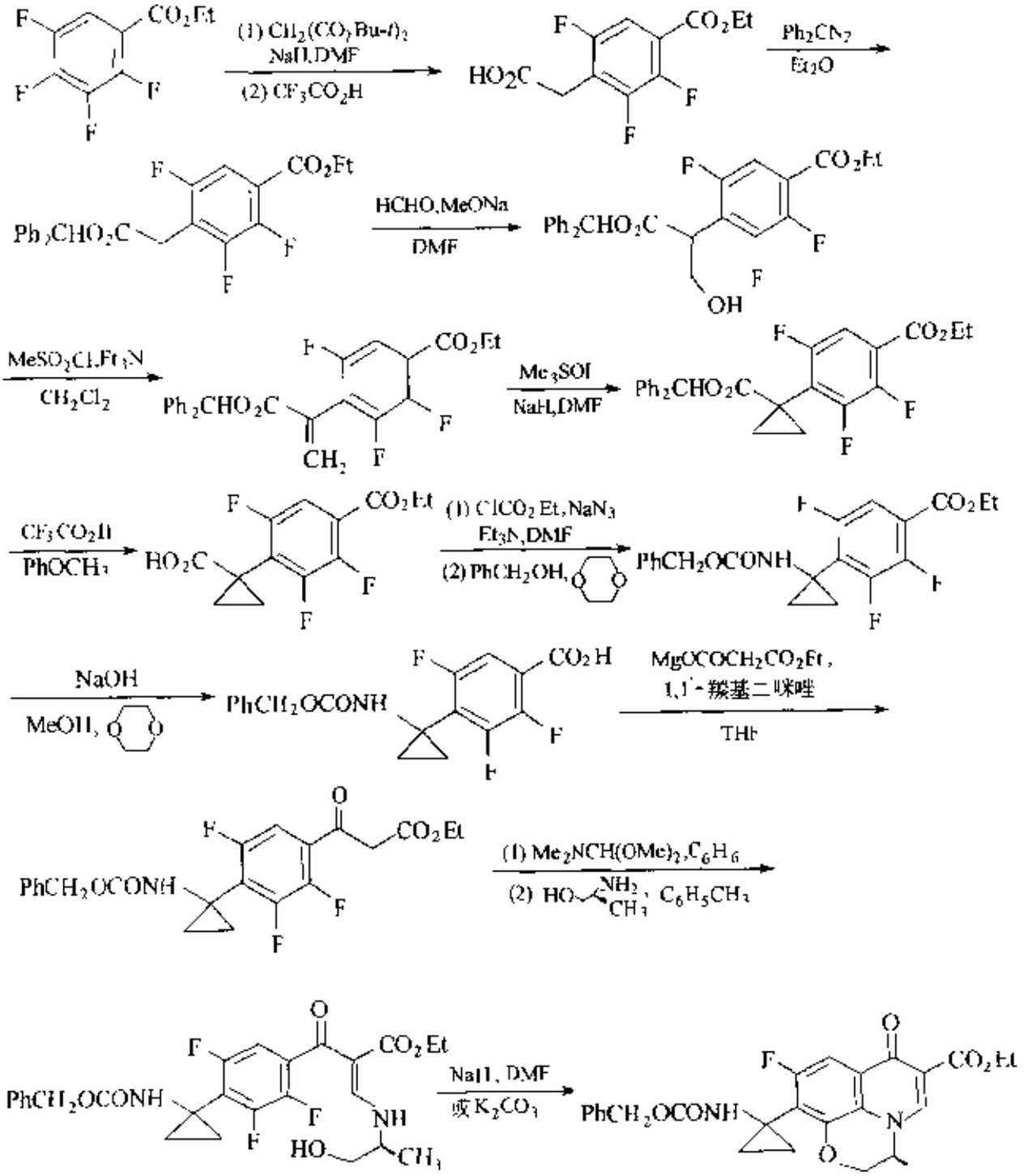
**性状**　结晶，熔点 269～271.5℃。$[\alpha]_D^{25}$ －88.0°（C＝0.5，0.05mol/L 氢氧化钠溶液）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠（mg/kg）：＞500 静脉注射。

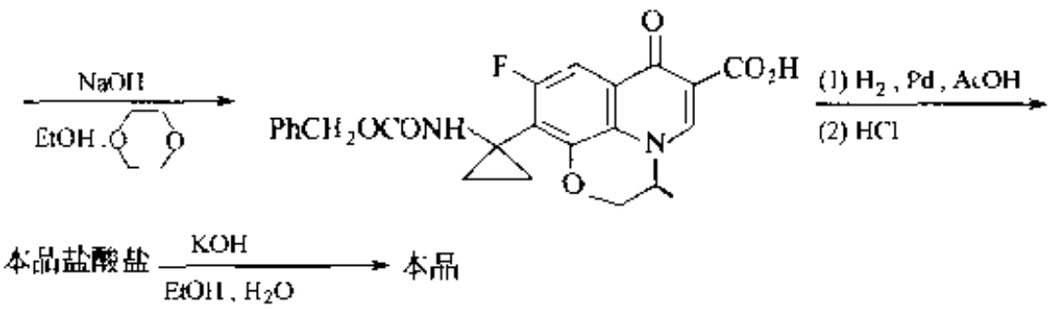
盐酸帕楚沙星（Pazufloxacin Hydrochloride）：$C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot HCl$。熔点 243.5～247.5℃。$[\alpha]_D^{23}$ －32.5°（*C*＝0.5，水）。

甲磺酸帕楚沙星（Pazufloxacin Methanesulfonate）：$C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot CH_3SO_3H$。[163680-77-1]。无色棱状结晶，熔点 258～259℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ －64.2°（C＝1，1.0mol/L 氢氧化钠溶液）。25℃时水中溶解度＞200mg/ml。

**制法**　2,3,4,5-四氟苯甲酸乙酯与丙二酸二叔丁酯反应，然后与三氟乙酸经脱羧反应得 4-羧甲基-2,3,5-三氟苯甲酸乙酯，用二苯基重氮甲烷酯化。在甲醇钠存在下用聚甲醛处理，在侧链的活性亚甲基处生成羟甲基，再处理成亚甲基。和三

甲基硫氧碘化物反应后，引入环丙基，选择性水解成4-（1-羰基环丙基）-2,3,5-三氟苯甲酸乙酯。与氯代甲酸乙酯和叠氮化钠反应，然后用苄醇酯化，再选择性水解得4-[1-(苯甲酰基羰氨基)环丙基]-2,3,5-三氟苯甲酸。和乙氧羰基醋酸镁及1,1′-羰基二咪唑反应，使侧链甲酸基转化为甲酰基醋酸乙酯，与 *N*,*N*-二甲基甲酰胺缩二甲醇和（*S*）-氨基-1-丙醇缩合后，再环合得2,3-二氢-7*H*-吡啶并[1,2,3-*de*][1,4]苯并噁嗪的母环，最后水解、氢化得 T-3761 的盐酸盐，中和得帕楚沙星。






帕楚沙星（1.00g，3.14mmol）悬浮于 10ml 乙醇中，在 50℃ 和搅拌下加入甲磺酸（0.31g，3.22mmol），然后冷至室温。过滤收集沉淀，即得 1.22g 甲磺酸帕楚沙星，收率 94%。

**用途**　仍在临床试验中。

**生产厂家**　日本富山化学公司和绿十字公司共同开发。

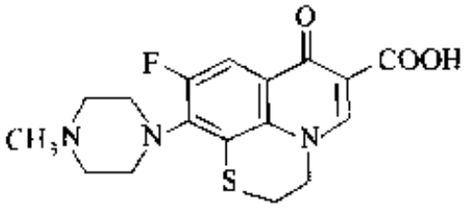
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7188; [2] 卡金生编译．新氟喹诺酮抗菌剂 T-3761．国外医药——抗生素分册，1994，15(6)：447～449；[3] Todo Y, Takagi H, Iino F, Fukuoka Y, Takahata M. Okamoto S, Saikawa I and Narita H. Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. IX. Synthesis and structure-activity relationship of 3-subtituted 10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acids and their 1-thio and 1-aza analogues. Chem Pharm Bull, 1994, 42(12): 2569～2574; [4] Narita H, Todo Y, Nitta J, et al. Pyridone carboxylic acid derivatives and salts thereof, process for producing the same and antibacterial agents comprising the same. US 4990508. 1991-01-05

## 02319　芦氟沙星　Rufloxacin　[101363-10-4]

**其它名称**　学名：9-氟-2,3-二氢-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7*H*-吡啶并[1,2,3-*de*]-1,4-苯并噻嗪-6-羧酸；9-Fluoro-2,3-dihydro-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzothiazine-6-carboxylic acid

别名：如氟沙星；MF-934；ISF-09334；Qari；Monos；Tebraxin

**结构式**

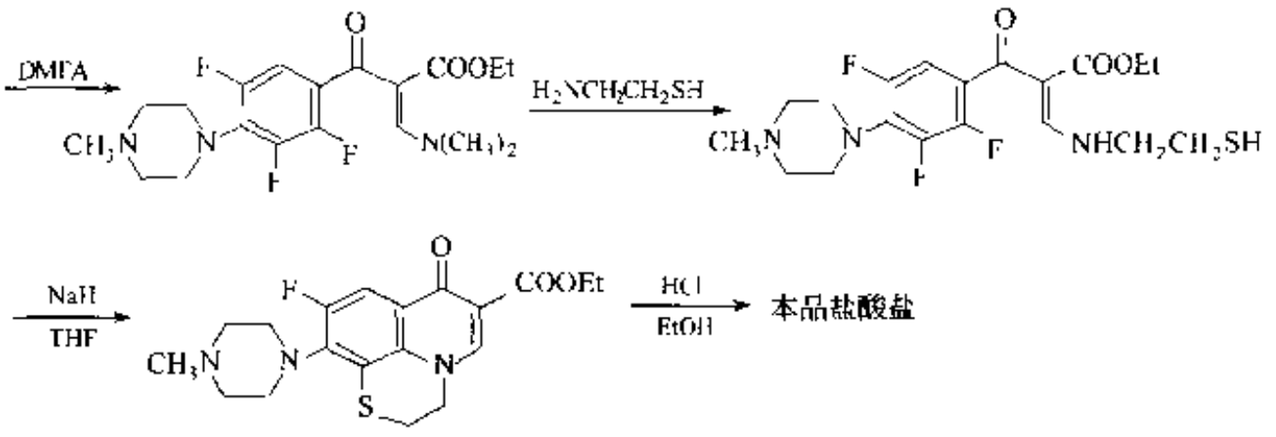



**分子式**　$C_{17}H_{18}FN_3O_3S$

**相对分子质量**　363.41

**性状**　盐酸芦氟沙星（Rufloxacin Hydrochloride）：$C_{17}H_{18}FN_3O_3S\cdot HCl$。[106017-08-7]。在乙醇-水中结晶，熔点 322～324℃。急性毒性 $LD_{50}$ 兔子，雄大鼠，雌大鼠（mg/kg）：660，631，501 口服。

**制法**　方法 1：由2,3,4-三氯硝基苯经氟化而得2,4-二氟-3-氯硝基苯，与巯基乙醇缩合后经还原、溴化、环合得苯并噻嗪。苯并噻嗪与 EMME 缩合后，再经




经与 *N*-甲基哌嗪缩合，再与 *N*，*N*-二甲基甲酰胺缩二甲醇（DMFA）反应后经置换、分子内亲核取代、环化生成喹诺酮母环，再水解成盐得盐酸芦氟沙星。

方法 3：2,3,4-三氟硝基苯和 2-巯基乙醇溶于无水乙醇，0℃以下滴加三乙胺，反应至完全。减压浓缩，加水，用氯仿提取。提取液浓缩，得中间体（Ⅰ），直接用于下步反应。

中间体（Ⅰ）、乙醇、氯化铵和水混合，在 40℃下加入铁粉和稀盐酸，反应至完全。回收乙醇，用乙酸乙酯提取，浓缩后得中间体（Ⅱ）。

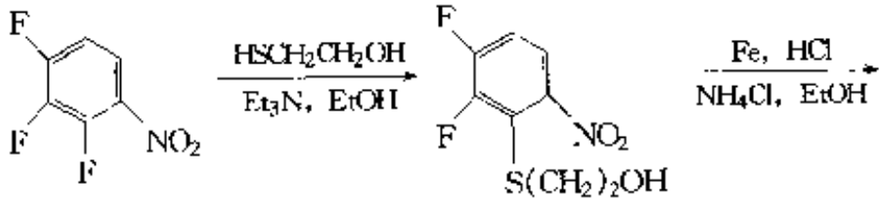
中间体（Ⅱ）和 40%氢溴酸，在 120℃下反应至完全。减压蒸出氢溴酸，得中间体（Ⅲ）。

中间体（Ⅲ）和乙醇混合，加热，用碳酸钠调至 pH～9，在 50℃下反应。回收乙醇，用氯仿提取，浓缩后得中间体（Ⅳ）。

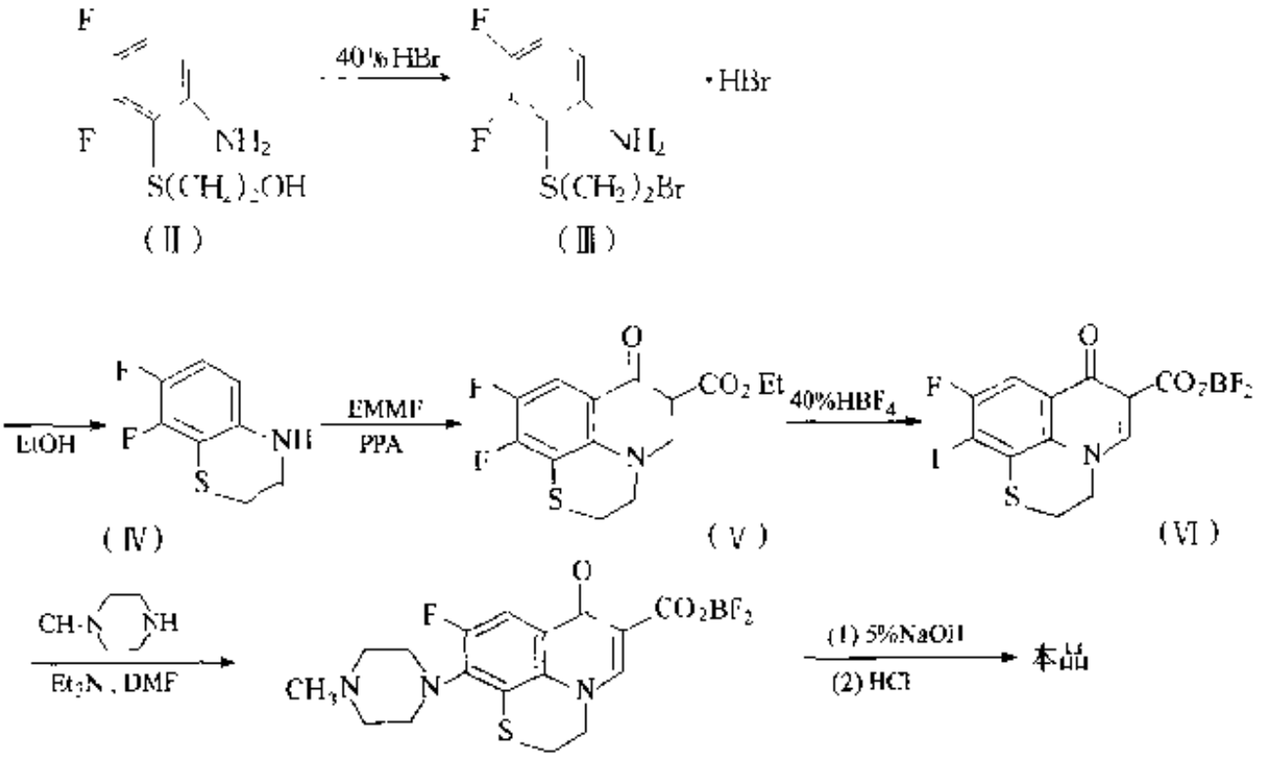
中间体（Ⅳ）和 EMMF，在 120℃下反应，加入 PPA，升至 160℃反应。冷却，加水，再温热。冷却，滤取固体，用二甲基甲酰胺重结晶，得中间体（Ⅴ），收率 69%。

中间体（Ⅴ）和 40%氟硼酸混合，在约 50℃下反应。冷却，过滤，用二甲基甲酰胺和甲醇（5:2）重结晶，得中间体（Ⅵ），收率 96%。

中间体（Ⅵ）、*N*-甲基哌嗪、三乙胺和二甲基甲酰胺，在 50～60℃下反应。回收溶剂，加入 5%氢氧化钠溶液溶解剩余物，过滤。滤液用 2mol/L 盐酸调至 pH=7。滤取固体，用 30%乙醇重结晶，得芦氟沙星，收率 76.9%，熔点 300～301℃。




（Ⅰ）




**用途**　为长效喹诺酮类抗菌药。对革兰阳性和阴性菌，尤其对肠杆菌有显著的抗菌活性。绿脓杆菌，D族链球菌和多数厌氧菌对本品耐药。对细菌性前列腺炎有很高的疗效，耐受性好。用于敏感菌引起的泌尿道感染，下呼吸道感染。

**生产厂家**　意大利 Medolanum 公司开发，1992 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8448；[2] 戚建军，郭惠元. 芦氟沙星合成路线图解. 中国医药工业杂志，1995，26(11)：524－525；[3] Mascellani G，Fravolini A and Terni P. Anti-bacterial pyndo-benzothiazine derivative and pharmaceutical composition thereof. US 4684647，1987-08-04；[4] Cecchetti V，Fravolini A，Fringuelli R，et al. Quinolonecarboxylic acids. 2. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-oxy-2，3-dihydro-7*H*-pyrido [1，2，3-*de*][1，4]-benzothiazine-6-carboxylic acids. J Med Chem，1987，30(3)：465；[5] 王尔华，朱雄，刘林. 盐酸芦氟沙星合成工艺研究. 中国药科大学学报，1997，28(1)：5～8

## 第四节　其它抗菌药物

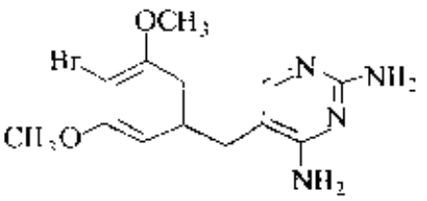
包括除了抗病毒药物、抗真菌感染药物、喹诺酮类药物以外的其它抗菌药物。

### 02415　溴莫普林　Brodimoprim　[56518-41-3]

**其它名称**　学名：5-[(4-溴-3，5-二甲氧基苯基)甲基]-2，4-嘧啶二胺；5-[(4-Bromo-3，5-dimethoxyphenyl)methyl]-2，4-pyrimidinediamine

别名：Ro-10-5970；Hyprim；Unitrim

**结构式**

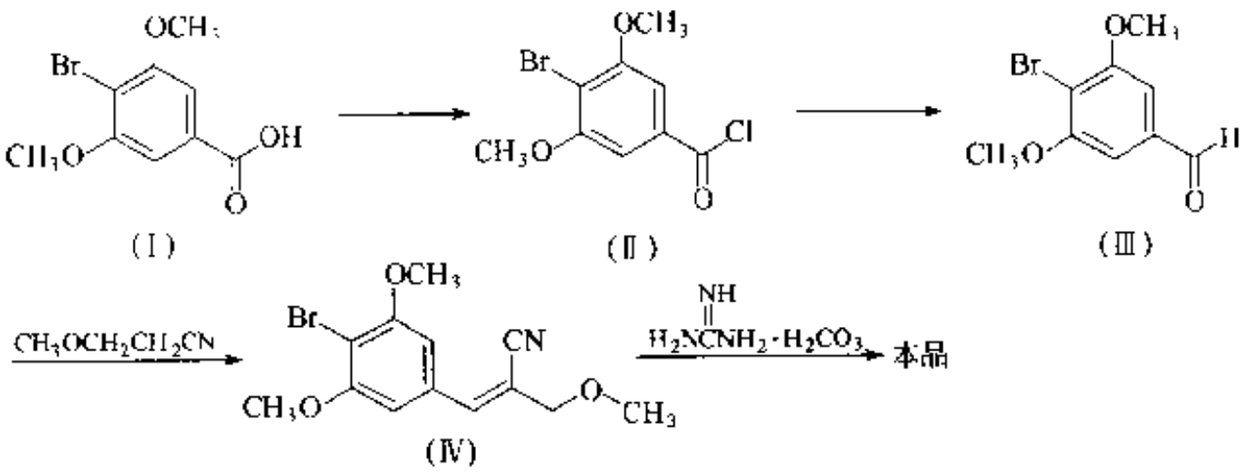


**分子式**　$C_{13}H_{15}BrN_4O_2$

**相对分子质量**　339.19

**性状**　从甲醇结晶，熔点 225～228℃。pKa 7.15。

**制法**　4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸转化为其酰氯，然后还原为 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛。再和 3-甲氧基丙腈缩合，得化合物（Ⅳ）。然后和碳酸胍环合，得到溴莫普林。



**用途**　苄基嘧啶类二氢叶酸还原酶抑制剂。用于成人和儿童的慢性支气管炎和上呼吸道感染等

**生产厂家**　Helsinn 公司开发，1993 年上市。

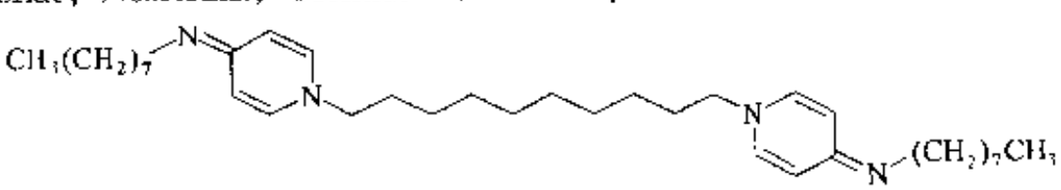
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1401; [2] Hoffer M and Kompis I. Neue Benzylpyrimidine. DE 2452889, 1975-05-15

## 02416　奥替尼啶　Octenidine　[71251-02-0]

**其它名称**　学名：*N*,*N*′-[1,10-亚癸基二-1(4*H*)-吡啶-4-亚基]双(1-辛胺)；*N*,*N*′-[1,10-Decanediyldi-1(4*H*)-pyridinyl-4-ylidene]-bis(1-octanamine)

别名：奥替尼定；澳克台啶；Win-41464；Win-41464-2；Octenidine Dihydrochloride；NeoKodan；Octeniderm；Octenisept

**结构式**



**分子式**　$C_{36}H_{62}N_4$　　**相对分子质量**　550.92

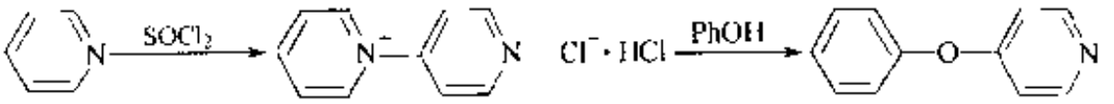
**性状**　盐酸奥替尼啶（Octenidine Hydrochloride）：$C_{36}H_{62}N_4 \cdot 2HCl$。[70775-75-

6]。从乙醚得固体，熔点 215～217℃。

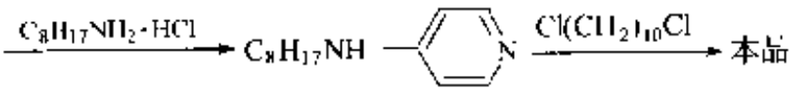
**制法**　吡啶和氯化亚砜反应，可得到化合物（Ⅰ）。

苯酚和化合物（Ⅰ）混合，在 160℃反应。加入辛胺盐酸盐，在 220℃下反应。冷却，加入 2mol/L 盐酸，水蒸气蒸馏除去苯酚。再加入 10% 氢氧化钠溶液碱化。冷却，滤集固体，用稀盐酸溶解，脱色，加入 10% 氢氧化钠溶液碱化。滤集固体，水洗，干燥，得白色结晶的化合物（Ⅲ），收率 60%。

化合物（Ⅲ）和二氯癸烷，在 120℃下反应。冷至 100℃左右，加入二甲基甲酰胺，搅拌溶解，自然冷却。滤集固体，得白色结晶的奥替尼啶，收率 70%。



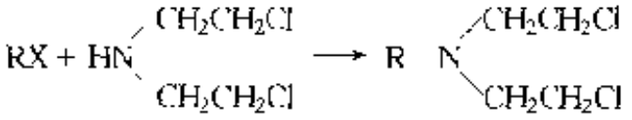

(Ⅰ)　　(Ⅱ)



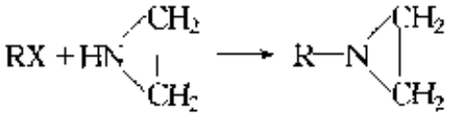

(Ⅲ)

**用途**　双吡啶胺类广谱抗菌药，为局部抗感染药。能有效地抑制血链球菌、内氏放线菌等，其抑制牙菌斑及防止牙龈炎的疗效良好。

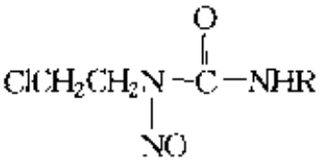
**参考资料**　[1] 吕加国，杨济秋，万维勤. 抗菌药奥替尼啶的合成. 中国医药工业杂志，1991，22(8)：342～343；[2] Merck Index 12th：6852



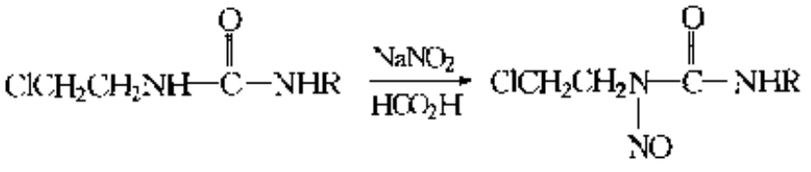
亚乙基亚胺类烷化剂均带有亚乙基亚氨基，因亚乙基亚胺的三元环不稳定，极易开环反应，故此类化合物有很强的亲电子性，是强烷化剂。此类化合物的制备一般通过亚乙基亚胺和卤代物进行亲核取代反应得到。



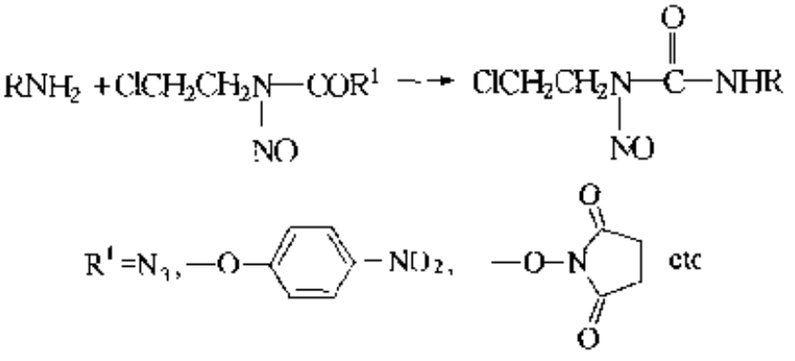
亚硝基脲类烷化剂有下列通式：



其制备一般通过对脲化物进行亚硝化得到。



或通过活化酯和胺化物反应得到。

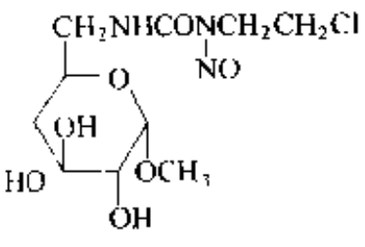


## 03119　雷莫司汀　Ranimustine　[58994-96-0]

**其它名称**　学名：甲基-6-[[[(2-氯乙基)亚硝氨基]碳酰]氨基]-6-脱氧-α-D-吡喃葡糖苷；Methyl 6-[[[(2-chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]-6-deoxy-α-D-glucopyranoside

别名：雷诺氯芥；Cymerin；Ranomustine；MCNU；NSC-0270516；Thymerin

**结构式**

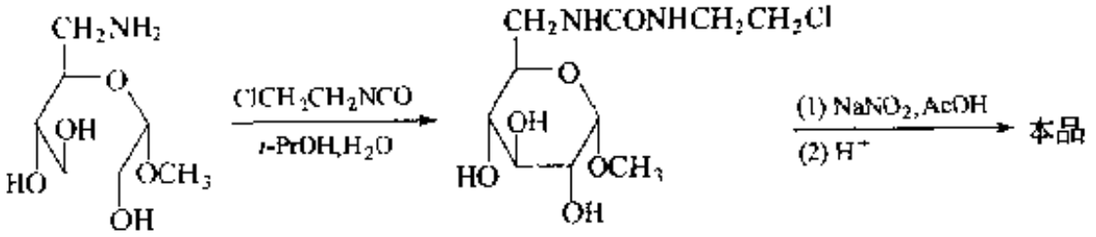


**分子式**　$C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

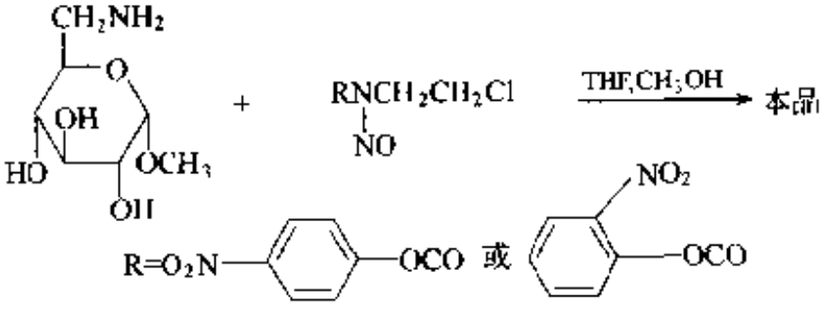
**相对分子质量**　327.72

**性状**　淡黄色结晶或结晶性粉末，无臭。极易溶于水，易溶于甲醇或乙醇，溶于无水乙醇或丙酮，稍难溶于乙酸或异丙醇，难溶于氯仿，不溶于醚、苯或己烷。在光和潮湿的空气中不稳定。熔点 111～112℃（无水乙醇：乙醚，1:1）；熔点 101～103℃（分解）（异丙醇）。$[\alpha]_D^{20}$ + 93.2°（C = 0.5，甲醇）；$[\alpha]_D^{23}$ + 73.2°（C = 0.3，甲醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄大鼠（mg/kg）：42 腹腔注射，42 静脉注射，50 口服。

**制法**　异氰酸酯法：将甲基-6-氨基-6-脱氧-2-D-吡喃葡糖苷溶于水和异丙醇中，在搅拌下滴加异氰酸（2-氯乙基）酯，进行反应。反应液减压浓缩，剩余物在无水乙醇中反复结晶，得到浅黄白色结晶的中间体，收率 57.3%。在 28～29℃ 和良好的搅拌下，往上面的中间体的乙酸溶液中，加入亚硝酸钠粉末。反应结束后，加入 Amberlite IR-120（$H^+$ 型）吸收钠离子。过滤，用冰乙酸彻底洗涤。洗液和滤液合并，减压浓缩。残液用异丙醇重结晶，得雷莫司汀，收率 90.5%。




活性酯法：先做成亚硝胺的活性酯后，再和甲基-6-氨基-6-脱氧-D-吡喃葡糖苷反应，即得雷莫司汀。




**用途**　烷化剂，新开发的亚硝基脲类抗肿瘤药。有好的水溶性，具广谱抗癌活性，可用于恶性淋巴瘤、骨髓瘤、恶性神经胶质肉瘤、慢性骨髓性白血病、真性红细胞增多症、本质性血小板增多症、非何杰金氏淋巴瘤等。

**生产厂家**　日本田边制药株式会社开发，1987 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8285；[2] 王军编译．雷莫司汀．国外医药——抗生素分册，1995，16（4）：307～308

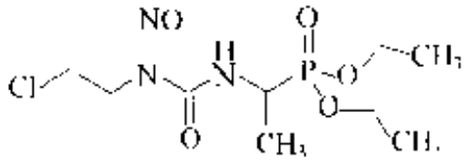
## 03120　福莫司汀　Fotemustine　[92118-27-9]

**其它名称**　学名：[1-[[[(2-氯乙基)亚硝基胺]羰基]氨基]乙基]膦酸二乙酯；[1-

[[[(2-Chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]ethyl]phosphonic acid diethyl ester

别名：S-10036；Muphoran

**结构式**

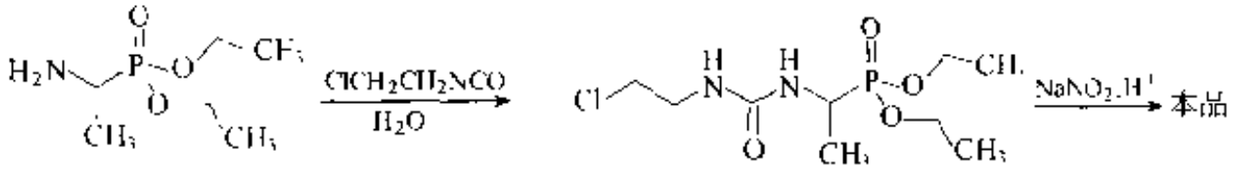


**分子式**　$C_9H_{19}ClN_3O_5P$

**相对分子质量**　315.69

**性状**　结晶，熔点 85℃。

**制法**　下列化合物在水中，和过量的氯乙基异氰酸酯在 0℃ 反应。得到的产物，在 0℃ 和酸性溶液中，用亚硝酸钠进行亚硝化，得福莫司汀。




**用途**　新型亚硝脲化合物，用于治疗分散恶性黑色素瘤。

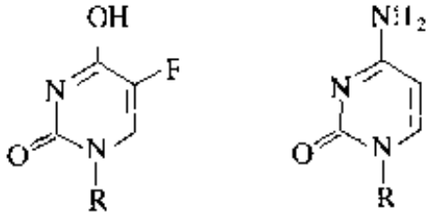
**生产厂家**　法国 Servier 公司开发，1990 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4285；[2] Lavielle G and Cudennec C. Nitrosourea substituted phosphonates and pharmaceutical use. US 4567169, 1986-01-28

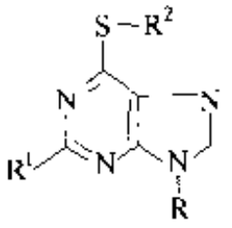
## 第二节　抗代谢物抗肿瘤药物

抗代谢物是干扰细胞正常代谢过程的一类化合物，为细胞周期特异性药物。这类药物的选择性也较小，副作用也较大。抗代谢物一般按其作用来分类，可再细分为嘧啶拮抗剂、嘌呤拮抗剂和叶酸拮抗剂。

嘧啶拮抗剂，即嘧啶类抗代谢物，主要为尿嘧啶和胞嘧啶的衍生物，它们能干扰核酸的生物合成，从而抑制肿瘤细胞的增生。尿嘧啶和胞嘧啶可用下列通式表示：



嘌呤拮抗剂，即嘌呤类抗代谢物，主要为硫代嘌呤类化合物。其通式可表示如下：



其中 R、$R^1$、$R^2$ 可以是氢或其它基团。

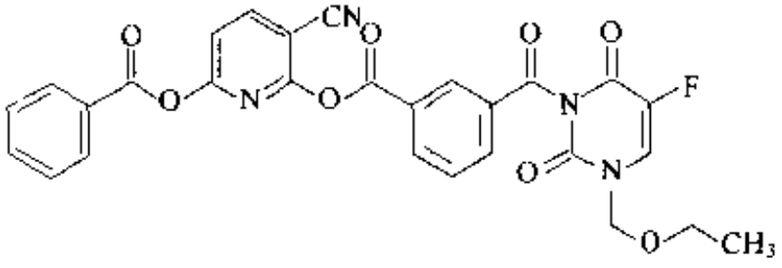
叶酸拮抗剂，即叶酸类抗代谢物，它们在结构上多和叶酸相似，可用于缓解急性白血病。

## 03206　乙嘧替氟　Emitefur　[110690-43-2]

**其它名称**　学名：3-[[3-(乙氧基甲基)-5-氟-3,6-二氢-2,6-二氧-1(2*H*)-嘧啶基]羰基]苯甲酸；3-[[3-(Ethoxymethyl)-5-fluoro-3,6-dihydro-2,6-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl]carbonyl]benzoic acid 6-(benzoyloxy)-3-cyano-2-pyridinyl ester

别名：依米替氟；BOF-A2

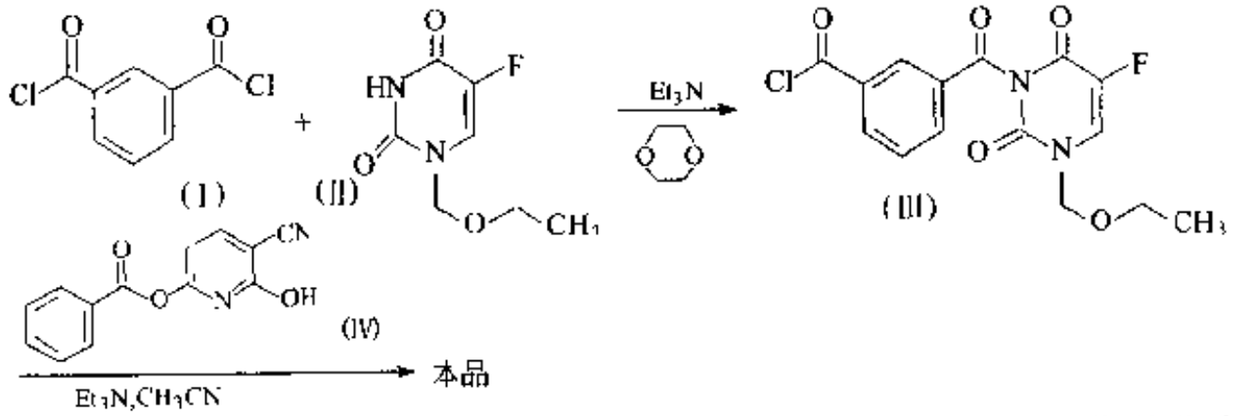
**结构式**



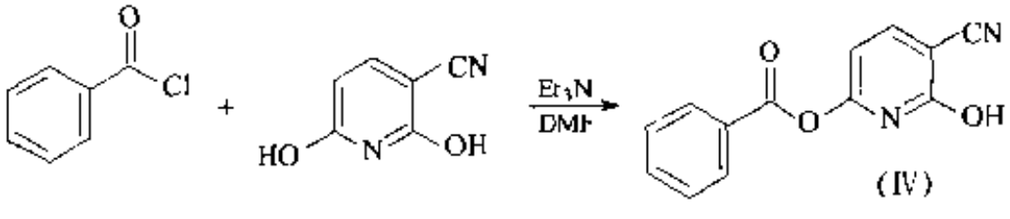
**分子式**　$C_{28}H_{19}FN_4O_8$　　**相对分子质量**　558.48

**性状**　结晶，熔点 162～164℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，雄大鼠，雌大鼠(mg/kg)：>5000，1850，1934 口服。

**制法**　间苯二甲酰氯（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）在三乙胺作用下，在二氧六环中回流，缩合得到化合物（Ⅲ）。再和化合物（Ⅳ）在三乙胺及乙腈中回流，即得乙嘧替氟。




上述合成中用到的化合物（Ⅳ）可由苯甲酰氯和 3-氰基-2,6-二羟基吡啶，在三乙胺及二甲基甲酰胺中缩合而得。



**用途**　抗代谢类抗肿瘤药。

**生产厂家**　Otsuka 开发。

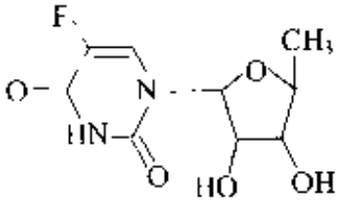
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：3601；[2] 彭晖编译. 抗肿瘤药、抗代谢约依米替氟(Emitefur). 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1994，15（2）：107～109；[3] Fujii S. 5-Fluorouracil derivatives. US 4864021，1989-09-05；[4] Fujii S. 5-Fluorouracil derivatives. US 4983609，1991-01-08

## 03207　去氧氟尿苷　Doxifluridine　[3094-09-5]

**其它名称**　学名：5′-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷；5′-Deoxy-5-fluorouridine

别名：多西氟尿啶；5′-DFUR；Ro-21-9738；5′-dFUrd；Flutron；Furtulon

**结构式**



**分子式**　$C_9H_{11}FN_2O_5$

**相对分子质量**　246.20

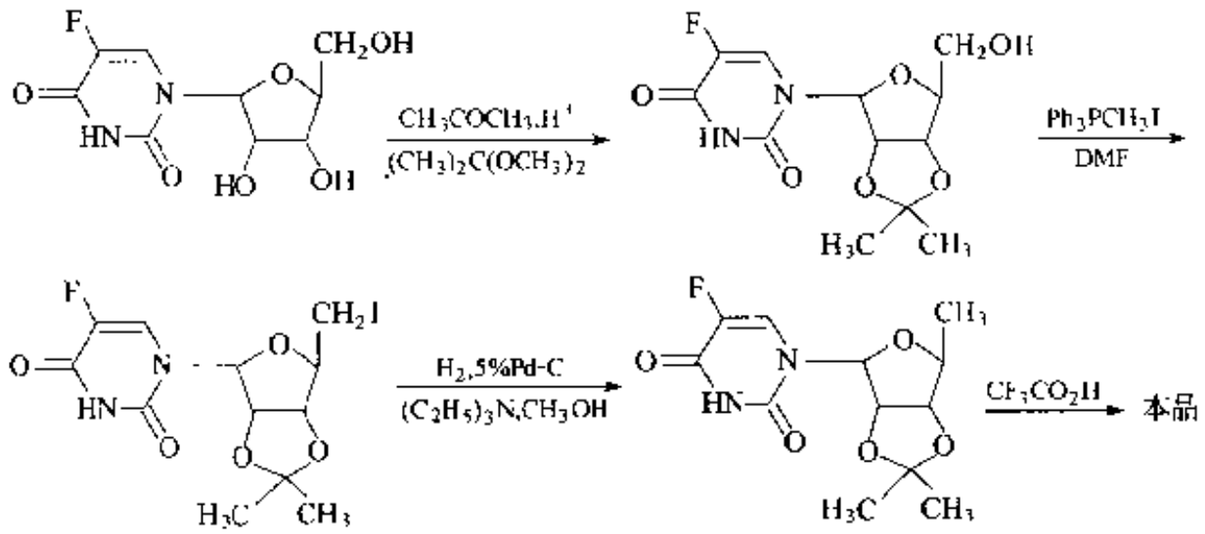
**性状**　从甲醇-乙酸乙酯中得针状结晶，熔点 192～193℃；从乙酸乙酯中结晶，熔点 189～190℃；从 2-丙醇结晶，熔点 186～188℃。$[\alpha]_D^{23}$ +18.4°（$C$ =0.419，水）。pKa 7.4。UV 最大吸收（甲醇）：268～269nm（ε 8550）。急性毒性 $LD_{50}$（14 天）小鼠或大鼠（mg/kg）：>1000 静脉注射，>2000 皮下注射。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：>5000，>5000，3471，3390 口服。

**制法**　50g（191mmol）的 5-氟尿嘧啶核苷和 39.3g 对甲苯磺酸单水合物悬浮于 750ml 丙酮和 94ml 2,2-二甲氧基丙烷中，在室温下搅拌 50min 至澄清，加入过量的碳酸氢钠固体，继续搅拌至中性。过滤，滤饼用丙酮洗，洗液和滤液一起蒸发至干，剩余物用 2 L 醋酸乙酯重结晶，得 48g 5-氟尿嘧啶核苷的缩酮化物，收率 83%，熔点 196～197℃。

上述 46.4g（153.5mmol）的 5-氟尿嘧啶核苷的缩酮化物溶于 250ml 二甲基甲酰胺中，加入 86.7g 三苯磷甲基碘化合物，在室温下放置 50min，加入 250ml 甲醇，放置 30min 后，蒸去溶剂。剩余的油状物用 1L 醋酸乙酯和 1L 5% 的硫代硫酸钠水溶液一起摇晃，静置分层。分出的醋酸乙酯层用 2×1L 水洗，无水硫酸钠干燥过夜，蒸发至干。剩余的油状物用醋酸乙酯重结晶，得 52.9g 的 5′-去氧-5′-碘代-2′,3′-O-异丙亚基-5-氟尿嘧啶核苷，收率 85%，熔点 202～203.5℃。

上述得到的氟尿衍生物 24g 溶于 800ml 甲醇和 15ml 三乙胺中，在 12g 5% 钯-炭催化剂存在下，于常压、室温和剧烈搅拌下加氢还原 90min。过滤除去催化剂，并用甲醇洗。洗液和滤液一起蒸发至干，剩余物和 200ml 醋酸乙酯搅拌 1h。过滤除去形成的结晶，滤液蒸发掉一半的溶剂，放置过夜，再次过滤除去结晶。

滤液减压蒸至干，得到的5′-去氧-2′,3′-O-异丙亚基-5-氟尿嘧啶核苷和200ml 90%的三氟乙酸水溶液反应1h。反应蒸发至干，加入乙醇，共沸除去水和三氟乙酸，并蒸发至干。剩余物用醋酸乙酯重结晶，得11.35g的去氧氟尿苷，收率79%，熔点189～190℃。




**用途**　氟尿嘧啶类抗肿瘤药，为氟尿嘧啶的前体药物。在肿瘤组织内存在着的胸腺嘧啶核苷磷酸化酶，对其进行作用而使其在肿瘤内转化为氟尿嘧啶，从而发挥抗肿瘤的作用。其抗肿瘤的专一性较强，毒性较低。临床用于胃癌、结肠直肠癌、乳腺癌，缓解率可达30%以上。

**生产厂家**　日本罗氏药厂于1987年9月首次上市。瑞士Hoffmann-La Roche公司开发。

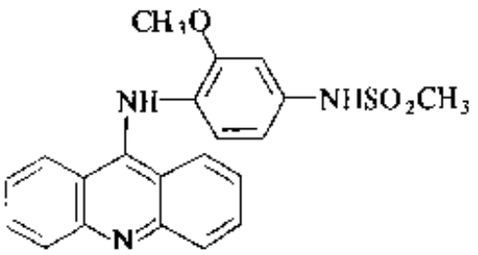
**参考资料**　[1] Cook A F. 5′-Deoxy-5-fluoropyrimidine nucleosides. US 4071680, 1978-01-31; [2] Merck Index 12th: 3493; [3] D'Souza R and Kiss J. 5′-Deoxy-5-fluorouridine. US 4340729, 1982-07-20; [4] Cotticelli G, de Megliq G, Monciardini S, et al. Process for the preparation of a deoxyuridine derivative. WO 9852960, 1998-11-26

## 03208　安吖啶　Amsacrine　[51264-14-3]

**其它名称**　学名：*N*-[4-(9-吖啶氨基)-3-甲氧基苯基]甲磺酰胺；*N*-[4-(9-Acridinylamino)-3-methoxyphenyl]methanesulfonamide

别名：胺苯吖啶；Amsakrin；*m*-AMSA；CI-880；NSC-249992；SN-11841；Amekrin；Amsidyl；Lamasine；NSC-141549；NSC-156303

**结构式**




**分子式**　$C_{21}H_{19}N_3O_3S$

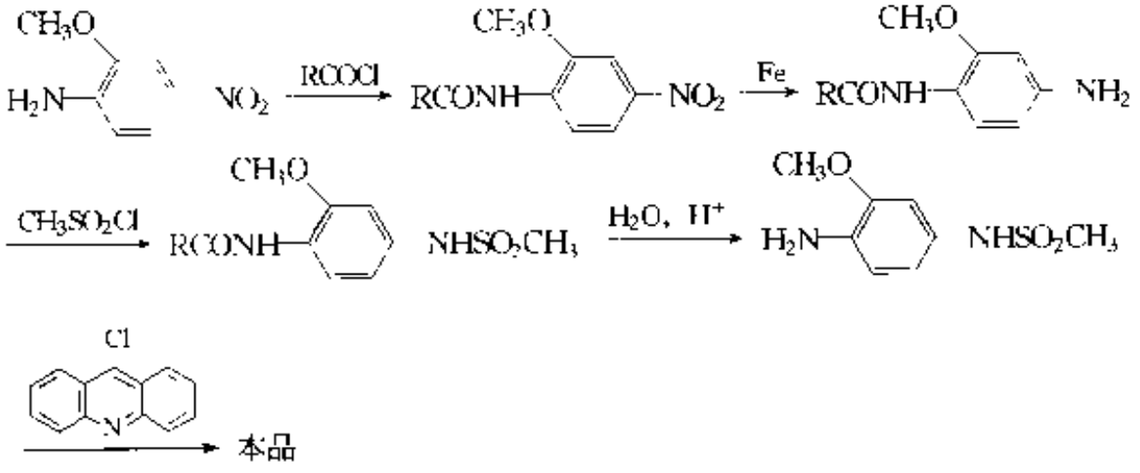
**相对分子质量**　393.47

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$雄小鼠，雌小鼠（mg/m²）：810，729 口服。

盐酸安吖啶（Amsacrine Hydrochloride）：$C_{21}H_{19}N_3O_3S \cdot HCl$。结晶，熔点 197～199℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：约 60 腹腔注射。

甲磺酸安吖啶（Amsacrine Methanesulfonate）：$C_{21}H_{19}N_3O_3S \cdot CH_3SO_3H$。结晶，熔点 292～293℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：约 24 腹腔注射。

**制法**　邻甲氧基对硝基苯胺和酰氯反应，对氨基酰胺化进行保护，还原硝基为氨基，以甲磺酰氯对该氨基进行酰化使形成甲磺酰胺基，再选择性水解脱去 1 位氨基上的保护基，最后和 9-氯吖啶反应，得到安吖啶。




**用途**　吖啶类抗癌药，为 S-细胞抑制剂。作用原理和蒽环类相似。主要用于急性淋巴细胞和骨髓细胞的白血病的治疗。

**生产厂家**　英国 Parke Davis 开发。东北制药集团公司沈阳第一制药厂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：635；[2] Fisher J R and Kuller C P. Pharmaceutical salts of 4-(9-acridinyl-amino) methanesulfon-*m*-anisidide. US 4704397，1987-11-03；[3] Dubicki H，Parsons J L and Starks F W. Multi-step process for the production of methanesulfon-*m*-anisidide，4′-(9-acridinylamino)-. US 4258191，1981-03-24

## 03209　戈舍瑞林　Goserelin　[65807-02-5]

**其它名称**　学名：3-[焦谷氨酰组氨酰色氨酰丝氨酰酪氨酰(3-*O*-叔丁基)-D-丝氨酰亮氨酰精氨酰脯氨酰]肼基甲酰胺；6-[O-(1,1-Dimethylethyl)-D-serine]-10-deglycinamideluteinizing hormone-releasing factor (pig) 2-(aminocarbonyl)hydrazide

别名：高舍瑞林；ICI-118630；Zoladex

**结构式**　5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(*t*-Bu)-Leu-Arg-Pro-NHNHCONH$_2$

**分子式**　$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$　　**相对分子质量**　1269.43

**性状**　醋酸戈舍瑞林（Goserelin Acetate）：$C_{61}H_{88}N_{18}O_{16}$。白色粉末。易溶于冰醋酸，较易溶于水，较难溶于甲醇，难溶于乙醇，几不溶于乙醚或乙腈。

**制法**　0.2mmol 5-oxoPro-His-NHNH$_2$ 悬浮于 0.9ml 二甲基甲酰胺和 0.7ml 二甲亚

（最好是33～40℃），充气和搅拌培育，直至培养液中出现喷妥司汀。

影响获得最大收率的时间的长短的因素是所用设备的类型和大小、搅拌的速度，充气的速度，微生物培养基和其它因素。在罐形发酵器中进行的大规模工业发酵，进行3～7d可得最大收率。也可采用较短的发酵时间，但收率较低。当在振荡瓶进行发酵时，所需的时间比用大容积的发酵罐的时间要长。

在浸入培养时，微生物生长成分布于整个营养液的不连续的颗粒；而在表面培养时，是在营养液的表面形成连续的薄膜。由于微生物分布在整个营养液中，因而在采用发酵工业中使用的罐和缸进行微生物培养时，可以采用大容积的接种营养液。

装有搅拌和充气装置的连续缸形发酵器特别适合大规模生产，但也可以使用其它发酵设备。在小量生产或制备用于大规模发酵的微生物培养基时，浸入培养可在小烧瓶中进行，可以采用适合的方法进行振荡或搅拌。

在浸入培养时，培养液的充气和搅拌可用许多方式来完成。搅拌可用涡轮机、桨状搅拌器、叶轮推进器等其它机械搅拌设备，也可旋转或振荡发酵器本身，或用各种泵设备往营养液中注入空气或氧气而获得。充气可采用开口管、多孔管或带有分配器的管子来注入空气或氧气，或可将营养液喷、泼或溢到氧气气氛中。

浸入培养外的另一选择方法是表面培养。此时使用2cm以下薄层的灭过菌的水溶性培养液，植入喷妥司汀的产生菌 *Streptomyces antibioticus*，在20～45℃和充氧下进行培育。和浸入培养相似可得产品。

二、分离和提纯

分离可采用压滤或离心分离。滤饼用水彻底洗涤，洗液和滤液合并后，用氢氧化钠、三乙胺或氢氧化铵等碱性水溶液调pH值至约9.2。减压浓缩至约剩1/10的体积。浓缩液冷至5℃，时间可在数小时或数天（依据体积大小而定）。析出的沉淀是9-(β-D-阿拉伯糖基呋喃糖基）腺嘌呤，可用硅藻土作助滤剂过滤除去。

滤液用水稀释至其浓缩前的体积，然后用盐酸或硫酸等水溶性酸调pH值至约8.3。用活性炭或其它吸附剂（最好是Darco G-60）来吸附。吸附过程可分批进行，也可通过柱子连续进行。

在批量方法中，把0.5%～10%，最好是约3%（W/V）的活性炭加入滤液，并搅拌1～3h。过滤，滤饼用水洗后，再用丙酮水溶液（等量的丙酮和水）洗脱。洗脱液浓缩至剩约1%～3%的体积。

往浓缩液中加入甲醇，以获得80%甲醇溶液。过滤除去产生的沉淀，

滤液浓缩以除去甲醇，浓缩液用5%丙酮的水溶液稀释至其2.5倍的体积，通过一活性炭柱子。该活性炭柱先用5%丙酮水溶液洗，再用10%丙酮水溶液洗。然后用25%丙酮水溶液洗脱。洗脱液减压浓缩后冻干。将干燥固体溶于小量水中，通过用水制备的装有Sephadex G-10的柱子进行渗滤。用水洗柱子，收集含产品的流出液，干燥，用甲醇水溶液结晶，可得喷司他丁。

**用途**　为腺苷脱氨酶（ADA）抑制剂。用于α-干扰素治疗无效的毛细胞白血病。

**生产厂家**　Parke Davis公司开发，1991年上市。

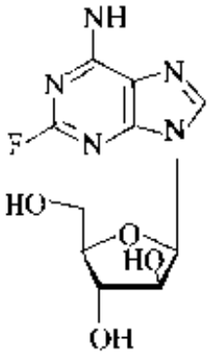
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：7277；[2] Ryder A, Dion H W, Woo P W, et al. (*R*)-3-(2-Deoxy-β-D-erythropentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-*d*][1,3]diazepin-8-ol. US 3923785, 1975-12-2

## 03211　氟达拉滨　Fludarabine　[21679-14-1]

**其它名称**　学名：9-β-D-阿拉伯呋喃糖-2-氟腺苷；9-β-D-Arabinofuranosyl-2-fluoroadenine

别名：2-F-araA；NSC-118218；NSC-118218-H；2-F-ara-Amp；NSC-328002；NSC-312887；Fludara

**结构式**



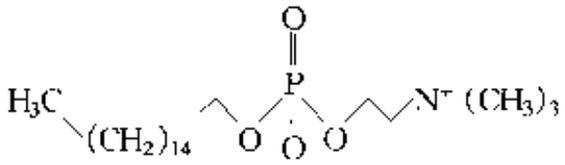
**分子式**　$C_{10}H_{12}FN_5O_4$

**相对分子质量**　285.23

**性状**　从乙醇-水结晶，熔点260℃。$[\alpha]_D^{23}+17°\pm2.5°$（*C*=0.1，乙醇）。UV最大吸收（pH值1，pH值7，pH值13）：262，261，262nm（ε 13200，14800，15000）。难溶于水及有机溶剂。5′-单磷酸氟达拉滨（Fludarabine 5′-Monophosphate）：$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$。[75607-67-9]。溶于水。

**制法**　2,4,5,6-四氨基嘧啶和甲酰胺一起加热环合，得2,6-二氨基嘌呤。用乙酸酐-吡啶络合物酰化，得2,6-二乙酰胺基嘌呤。接着和2,3,5-三-*O*-苄基-D-阿拉伯呋喃糖基氯化物反应，得化合物（Ⅰ）。（Ⅰ）脱乙酰化得化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）在氟硼酸-四氢呋喃中，先亚硝化，再取代，得化合物（Ⅲ）。在三氯化硼作用下，脱去苄基得氟达拉滨。以2,3,5-三-*O*-苄基-D-阿拉伯呋喃糖基氯化物计，收率17.5%。

**结构式**

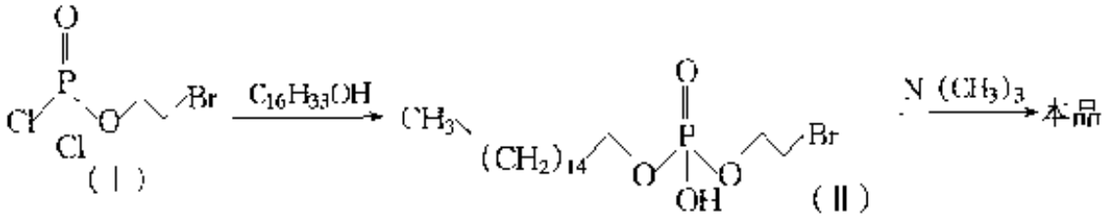


**分子式**　$C_{21}H_{46}NO_4P$

**相对分子质量**　407.57

**性状**　熔点 232～234℃（分解），在 225℃ 变色。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：246 口服。

**制法**　化合物（Ⅰ）和十六醇反应，酯化得到磷酸酯（Ⅱ），再和三甲胺作用，即可得米替福新。



**用途**　可进入细胞膜并阻断细胞信号过程来诱发一种特殊的功能性障碍而阻止肿瘤进一步生长　用于常规治疗难以奏效的乳癌皮肤的姑息治疗。

**生产厂家**　德国 Asrta 公司开发，1993 年上市。

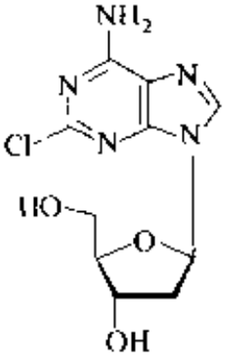
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6285；[2] Eibl H. Arzneimittel. EP 225608，1987-06-16

## 03213　克拉屈滨　Cladribine　[4291-63-8]

**其它名称**　学名：2-氯-2′-脱氧基-β-D-腺苷；2-Chloro-2′-deoxyadenosine

别名：克拉曲宾；2-CdA；CldAdo；NSC-105014-F；Leustatin

**结构式**



**分子式**　$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

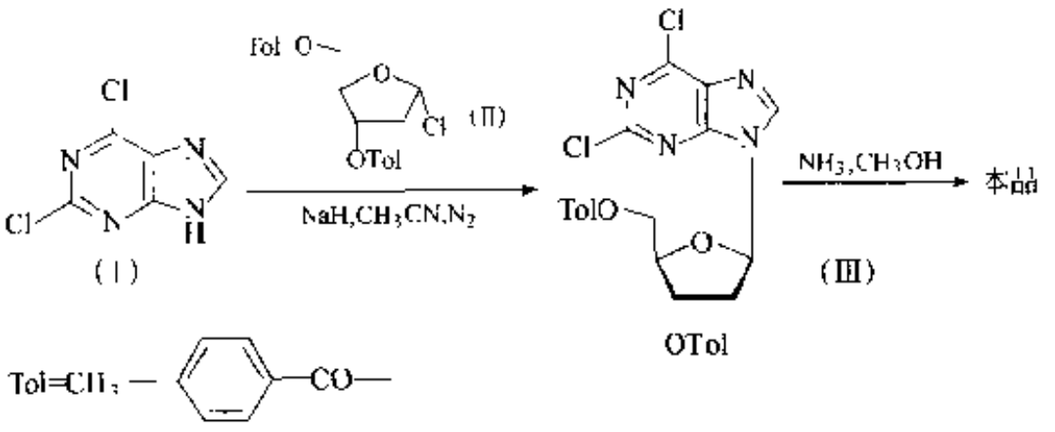
**相对分子质量**　285.69

**性状**　从水中结晶，在 210～215℃ 软化，固化后变为棕色；从乙醇中结晶，熔点 220℃（软化），再固化，变为棕色，在＜300℃ 不再熔化。　$[\alpha]_D^{23}$ －18.8°（C＝1，二甲基甲酰胺）。UV 最大吸收（0.1mol/L 氢氧化钠）：265nm；（0.1mol/L 盐酸）：265nm。

**制法**　2,6-二氯嘌呤（Ⅰ）（0.95g，5mmol）和氢化钠（50% 分散油，0.25g，5.2mmol）悬浮于 35ml 无水乙腈，在室温及氮气保护下搅拌 30min。在搅拌下 20min 内分批加入 1-氯-2-去氧-3,5-二-O-对甲苯甲酰基-α-D-赤式-呋喃戊糖（Ⅱ）（1.95g，5mmol）。加毕，再搅拌 15h。滤去少量不溶物，滤液浓缩。剩余的油状

物经硅胶柱层析，用甲苯-丙酮（9:1，体积比）洗脱。得到的固体再用乙醇结晶，得1.60g化合物（Ⅲ），收率59%，熔点159～162℃。

化合物（Ⅲ）（2.50g，4.6mmol）溶于60ml饱和氨的甲醇溶液（0℃饱和），在100℃搅拌5h。蒸发至干，剩余物经硅胶柱层析，用氯仿-甲醇（8:2，体积比）洗脱。再乙醇结晶，得0.87g克拉屈滨，收率71%，熔点220℃（软化）。




**用途**　为耐腺苷脱氨酶的脱氧腺苷类似物。用于活动性毛细胞白血病。

**生产厂家**　Ortho Biotech公司开发，1993年上市。

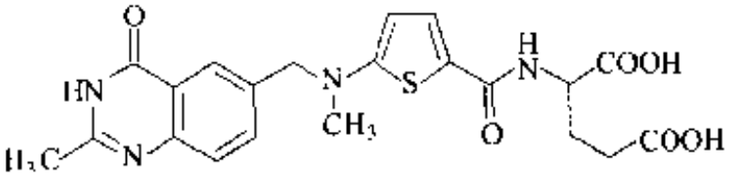
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2397; [2] Robins R K and Revankar G R. Method for the production of 2′-deoxyadenosine compounds. US 4760137, 1988-07-26

## 03214　兰替特塞　Raltitrexed　[112887-68-0]

**其它名称**　学名：*N*-[[5-[[(1,4-二氢-2-甲基-4-氧-6-喹唑啉基)甲基]甲氨基]-2-噻吩基]羰基]-L-谷氨酸；N-[[5-[[(1,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-6-quinazolinyl)methyl]methylamino]-2-thienyl]carbonyl]-L-glutamic acid

别名：Tomudex；ICI-D-1694；ZD-1694

**结构式**



**分子式**　$C_{21}H_{22}N_4O_6S$　　**相对分子质量**　458.50

**性状**　淡黄色粉末。溶于水。

单水合物（Monohydrate）：$C_{21}H_{22}N_4O_6S\cdot H_2O$。熔点180～184℃。

**制法**　2,6-二甲基-4(3H)-喹唑啉酮（Ⅰ）用叔戊酰氧基甲基氯进行*N*烷化后，再用*N*-溴代丁二酰亚胺溴化，得到6-(溴甲基)-2-甲基-3-[(叔戊酰氧基)甲基]-4(3*H*)-喹唑啉酮（Ⅲ）。（Ⅲ）和*N*-[5-甲氨基噻吩-2-羰基]-L-谷氨酸二乙酯（Ⅳ）缩合，生成物Ⅴ和氢氧化钠的乙醇水溶液在室温下搅拌水解，并同时脱保护基，

**用途**　抗肿瘤药。在体内可自发和很快地降解产生活性代谢物 MTIC，而产生抗肿瘤作用。

**生产厂家**　美国 Schering-Plough 开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9289；[2] 徐积恩编译. 抗肿瘤药替莫唑胺（Temozolomide）. 国外医药　合成药、生化药、制剂分册，1995，16（6）：353～354；[3] Lunt F，Stevens M F，Graham M，et al. Tetrazin-Derivate，Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. DE 3231255，1983-03-03

## 第三节　动植物类抗肿瘤药物

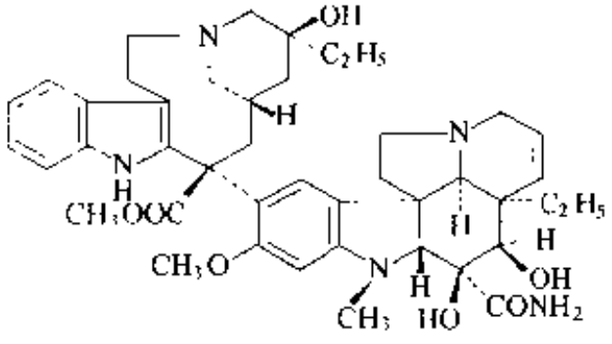
动植物类抗肿瘤药物，即从动植物中提取的一些有抗肿瘤活性的化合物。如生物碱类的长春花碱、长春新碱、长春地辛和高三尖杉等，苷类的足叶乙苷和替泥泊苷等及近来使用的紫杉醇。

### 03303　长春地辛　Vindesine　[53643-48-4]

**其它名称**　学名：3-(氨基甲酰基)-$O^4$-去乙酰基-3-去(甲氧羰基)长春碱；3-(Aminocarbonyl)-$O^4$-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)vincaleukoblastine

别名：长春碱酰胺；长春花碱酰胺；去乙酰长春花碱酰胺；阿得星；癌的散；西艾克；Desacetylvinblastine amide；VDS；Compound 112531；NSC-245467；LY-099094；Eldisine；Fildisin

**结构式**



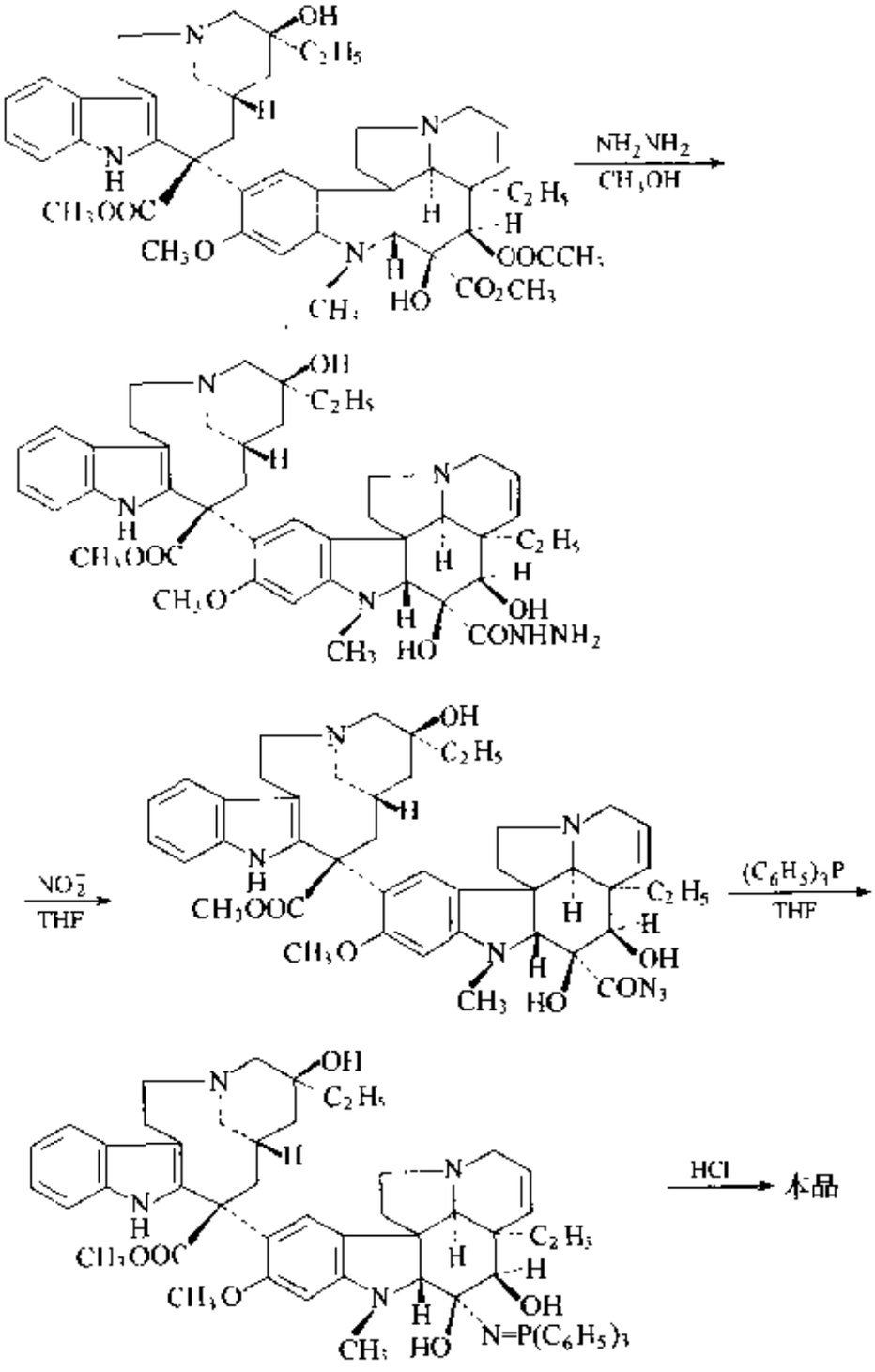
**分子式**　$C_{43}H_{55}N_5O_7$　　**相对分子质量**　753.94

**性状**　从乙醇-甲醇结晶，熔点 230～232℃。$[\alpha]_D^{23}$ +39.4°（$C$ = 1.0，甲醇）。UV 最大吸收（甲醇）：214，266，288，296nm（ε 53400，17450，13950，12500）。pKa′（二甲基甲酰胺 66%）5.39，7.36；（水）6.04，7.67。

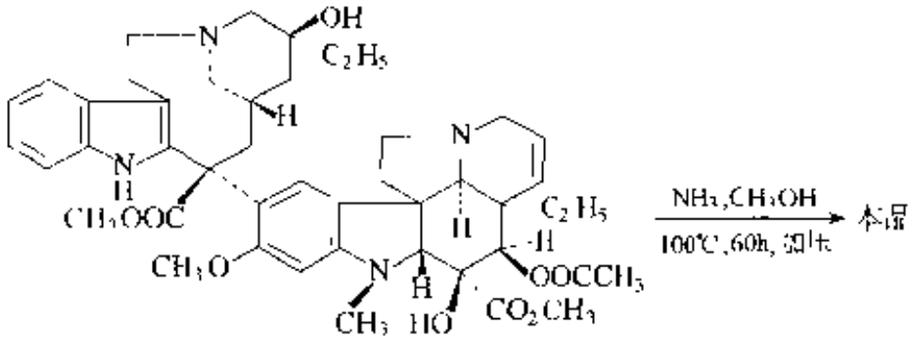
硫酸长春地辛（Vindesine Sulfate）：$C_{43}H_{55}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$。[59917-39-4]。从乙醇-异丙醇得无定形固体，熔点＞250℃。遇热易分解。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，大鼠（mg/kg）：6.3＋0.6，2.0±0.2 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：8.8±2.5 腹腔注射。

**制法**　方法 1：同样以长春碱为原料，在常压下和无水肼反应生成肼化物，

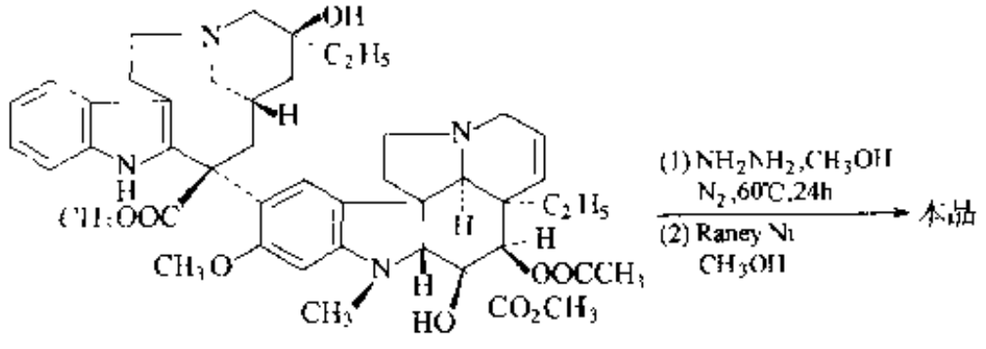
经二氯甲烷萃取后得干燥品。溶于 THF，加入盐酸，在 0℃ 滴加亚硝酸丁酯，生成叠氮化合物，再加入三苯基膦的 THF 溶液。去除杂质后，用氨水中和，然后用二氯甲烷萃取，真空蒸干，用柱层析或高压液相分离即得长春地辛。




方法 2：长春碱在无水甲醇溶液中，加入无水液氨，于 100℃ 和加压下，进行约 60h 的氨解水解。反应完毕后，真空蒸发至干，柱层析分离得到长春地辛。




方法 3：同样以长春碱为原料，在常压下，和无水肼反应后再还原得到长春地辛。




**用途**　半合成长春花碱衍生物，抗癌谱较长春花碱、长春新碱广，疗效高，毒性低。其作用原理为抑制增殖细胞纺锤体的形成，使细胞生长停止在有丝分裂中期，为细胞周期特异性药物。用于肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌、食管癌、小儿急性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、黑色素瘤、生殖细胞瘤、卵巢癌等。

**生产厂家**　美国礼来公司开发。杭州民生药业集团公司，广东珠海丽宝生物化学制药有限公司.

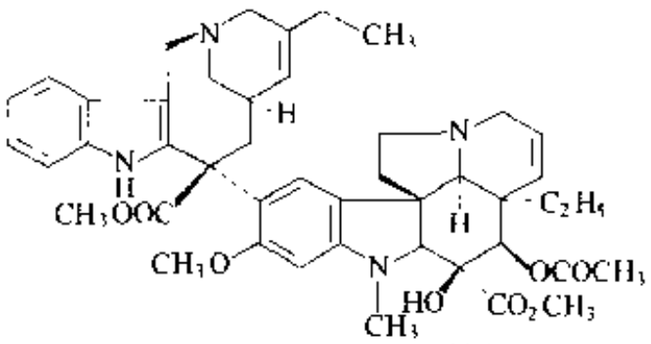
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10125; [2] Cullman G J and Gerzon K. Amide derivaties of VLB, leurosidine, leurocristine and related dimeric alkaloids. US 4203898, 1980-05-20; [3] Rolski S. A sulfate of vindesine and its preparation. EP 9996, 1980-04-16; [4] Rolski S. Method of preparing vindesine sulfate. US 4259242, 1981-03-31

## 03304　长春瑞滨　Vinorelbine　[71486-22-1]

**其它名称**　学名：3′,4′-二去氢-4′-去氧-C′-去甲长春碱；3′,4′-Didehydro-4′-deoxy-C′-norvincaleukoblastine

别名：威诺瑞滨；NVBKW-2307；Eunades；Navelbine；Vinorelbine Tartrate

**结构式**

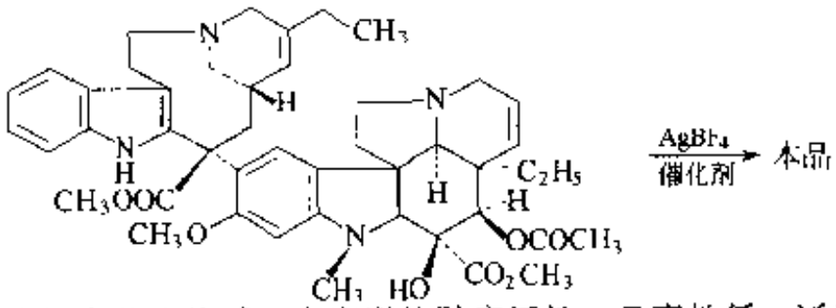


**分子式**　$C_{45}H_{54}N_4O_8$　　**相对分子质量**　778.95

**性状**　$[\alpha]_D^{20}$ +52.4°（C=0.3，氯仿）。UV 最大吸收（乙醇）：215，268，282，293，310nm（ε 3700，11000，9500，7600，4400）。

二酒石酸长春瑞滨（Vinorelbine Ditartrate）：$C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$。黄白色无定形粉末。溶于水或乙醇。

**制法**　由脱水长春碱（Anhydrovinblastine）经 1 步或 2 步反应得到长春瑞滨，收率有所提高。




**用途**　为半合成长春花生物碱，有广谱抗肿瘤活性，且毒性低。通过干扰细胞有丝分裂期微管的聚集而产生细胞毒作用。用于非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织及内脏转移癌和淋巴癌。

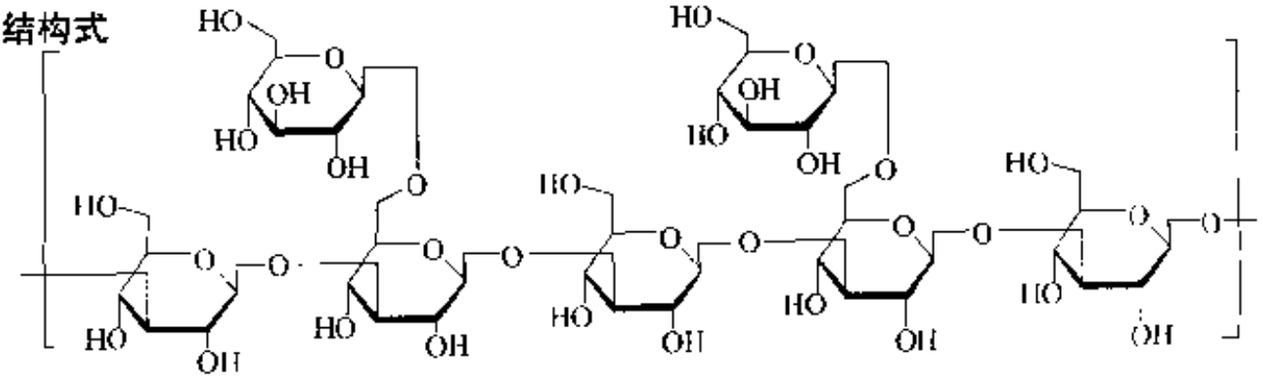
**生产厂家**　法国 Pierre Fabre 公司开发，1989 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10127; [2] Langlois N, Langlois Y, Andriamialisoa R Z, et al. Nor bis-indole compounds usable as medicaments. US 4307100, 1981-12-22

## 03305　香菇多糖　Lentinan　[37339-90-5]

**其它名称**　别名：LC-33；Ajinomoto

**结构式**



**分子式** $(C_6H_{10}O_5)n$ **相对分子质量** 400000～800000

**性状** 白色粉末，在250℃分解，无臭或略有异臭，无味。溶于碱溶液或甲酸，微溶于热水或二甲亚砜。不溶于冷水、醇、乙醚、氯仿、吡啶或六甲基磷酰胺。对硫酸和盐酸稳定。$[\alpha]_D^{20}$ +13.5°～+14.5°（2%氢氧化钠）；$[\alpha]_D^{20}$ +19.5°～+21.5°（10%氢氧化钠）。

**制法** 从蘑菇中提取得到。200kg新鲜蘑菇经水洗净，粉碎混合，用1000L沸水提取8～15h。得到的悬浮液过滤或离心分离，以除去不溶物。水溶液减压浓缩至出现微混浊，加入等体积的乙醇，过滤或离心分离收集沉淀，得320g含香菇多糖的组分。取50g该组分悬浮于2L水中，在室温下、混合使形成均匀的粘稠的棕色溶液。然后加入20L水，搅拌1～2h，得到澄清均匀的溶液。在剧烈搅拌下，滴加0.2mol/L CTA-OH水溶液（pH值13.2），至pH值7～8出现絮状沉淀，在pH值10.5～11.5出现大量白色沉淀。滴加0.2mol/L CTA-OH直至再无沉淀出现为止，此时溶液的pH值约为12.8。离心分离收集所有沉淀，用乙醇洗。将其悬浮于1.2L 20%乙酸，在0℃搅拌5min。过滤收集沉淀，和1L 50%乙酸在0℃搅拌3min。离心分离收集沉淀，然后将其溶于2L 6%氢氧化钠水溶液中。离心分离除去杂质后，加入4L乙醇。收集出现的沉淀，用乙醇洗2次，再用乙醚洗1次，真空干燥，得粉末状物。将其用Sevag方法，以氯仿和1-丁醇展开，并加入3倍体积的乙醇使之沉淀，收集沉淀，用甲醇洗2次，乙醚洗1次，在室温和氯化钙存在下真空干燥，得香菇多糖。从200kg原料中可提取得到31g香菇多糖。

**用途** 免疫增强剂。用于不能手术或复发的胃癌患者。

**生产厂家** 日本味之素株式会社开发，1986年上市。

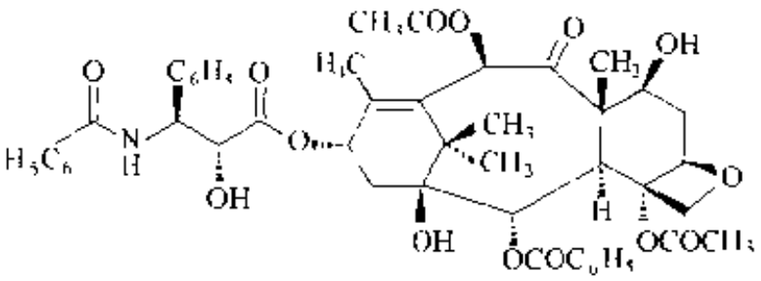
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 5462; [2] Fujii M, Kuoka T, Setsuta T, et al. Stable aqueous solutions of glucans and glucan derivatives capable of inhibiting sarcoma in mice. US 4207312, 1980-06-10

## 03306 紫杉醇 Paclitaxel [33069-62-4]

**其它名称** 学名：[2*aR*-[2*aα*, 4*β*, 4*aβ*, 6*β*, 9*α*(*αR**, *βS**), 11*α*, 12*α*, 12*aα*, 12*bα*]]-*β*-(苯甲酰胺基)-*α*-羟基苯丙酸6,12*b*-双(乙酰氧基)-12-(苯甲酰氧基)-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-十二氢-4,11-二羟基-4*a*,8,13,13-四甲基-5-氧-7,11-亚甲基-1*H*-环癸并[3,4]苯并[1,2-*b*]oxet-9-基酯；[2*aR*-[2*aα*, 4*β*, 4*aβ*, 6*β*, 9*α*(*αR**, *βS**), 11*α*, 12*α*, 12*aα*, 12*bα*]]-*β*-(Benzoylamino)-*α*-hydroxybenzenepropanoic acid 6,12*b*-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodecahydro-4,11-dihydroxy-4*a*,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1*H*-cyclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxet-9-yl ester

别名：Taxol A；NSC-125973；Taxol

**结构式**



**分子式**　$C_{47}H_{51}NO_{14}$　　**相对分子质量**　853.92

**性状**　从甲醇析出针状结晶或无定形粉末。熔点 213～216℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}-49°$（甲醇）。UV 最大吸收（甲醇）：227，273nm（ε 29800，1700）。

**制法**　由紫杉树皮、木质根部、树叶、嫩枝和幼苗中分离提纯的天然产物，含量以树皮中最高。紫杉在中国植物学志中的学名为红豆杉，植物分类归裸子植物亚门，松杉纲、紫杉目，红豆杉科，红豆杉属。红豆杉科含 5 属 23 种，我国有 4 属 12 种和 1 变种，分别为西藏红豆杉或喜马拉雅红豆杉（*Taxus wallichiana* Zucc.），云南红豆杉（*Taxus yunnanensis*），南方红豆杉（*Taxus chinensis* var. *mairei*）和东北红豆杉（*Taxus cuspidata*）。分布在西藏、云南、贵州、四川、广西、广东、湖南、湖北、江西、福建、浙江、安徽、河南、山西、陕西、甘肃和吉林山区。

由红豆杉属植物的树皮或树叶中提取。红豆杉树皮或树叶阴干，磨细后，和 95% 乙醇提取。提取液浓缩至干，剩余物用水和二氯甲烷混合搅拌。静置分出有机层，水层用二氯甲烷提取多次。提取液和有机层合并后，浓缩至干。剩余物溶入醋酸乙酯-甲醇（3∶1），和新鲜硅藻土拌和后，减压蒸除溶剂。剩余的粉末进行快速柱层析，先用已烷洗，后用二氯甲烷洗脱。收集后者，减压蒸去二氯甲烷。剩余物溶于醋酸乙酯，用 70 套（每套 3～4 根）装有硅胶的中压快速色谱柱进行层析，用不同配比的已烷-丙酮洗脱。收集含产物的组分，浓缩、剩余物再经装有硅胶的中压快速色谱柱纯化，用不同配比的甲醇-二氯甲烷洗脱。收集含产物的组分，减压浓缩至干。剩余物再经制备型高效液相色谱仪分离，得到的产物再用含水甲醇重结晶 2 次，即得紫杉醇纯品。产率：树皮 0.028%，树叶 0.0088%。收率：树皮 93.3%，树叶 88%。熔点 212～214℃，$[\alpha]_D^{-20}-49°$（1%，氯仿）。

中国红豆杉茎皮经粉碎，阴干后，用 1% 柠檬酸水溶液浸泡 24h 后开始渗漉。用二氯甲烷萃取渗漉液，萃取液干燥后，浓缩，真空抽干，用硅胶进行 2 次柱层析，收集的流出液中含有紫杉醇和三尖杉宁碱。基于它们侧链结构的不同，把它们溶于四氯化碳中加溴，只对三尖杉宁碱进行溴化，再经硅胶柱层析，可得只含紫杉醇的流出液，经处理后，得紫杉醇精品，含量 99.19%，收率

$4.5\times10^{-5}$，回收率70%。

**用途**　抗肿瘤药，用于治疗转移性乳腺癌和转移性卵巢癌。

**生产厂家**　Bristol-Myers-Squibb开发、1993年上市。四川益康生物技术有限公司，海口市制药厂。

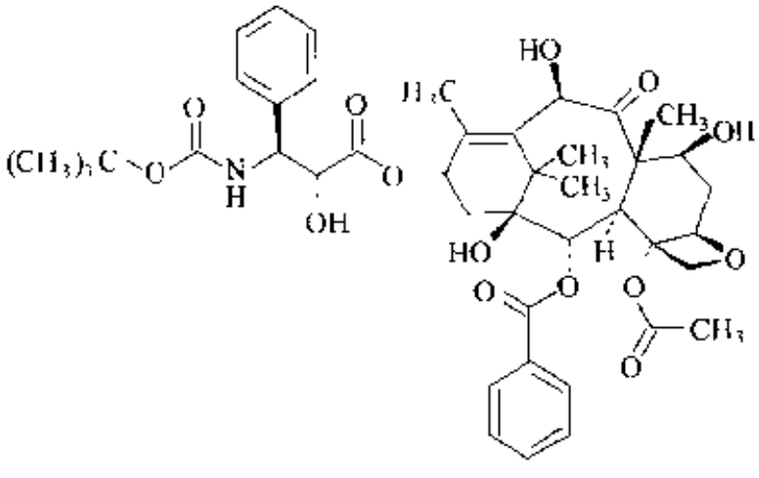
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:7117; [2] 杨培财. 紫杉醇的化学半合成研究. 中国医药工业杂志,1996,27(2):85～88; [3] 何家麒,范金城,王九一. 紫杉醇提取纯化工艺. 中国医药工业杂志,1996,27(12):531～533; [4] 陈冲,罗思齐. 紫杉醇生产新工艺研究. 中国医药工业杂志,1997,28(8):344～347; [5] Gibson F S. Synthesis of paclitaxel from baccatin Ⅲ by protection of the 7 hydroxyl of baccatin Ⅲ using a strong base and an electrophile. US 6307071, 2001-10-23; [6] Foo S S K, Bal Y and Ehlert M. Method for high yield and large scale extraction of paclitaxel from paclitaxel-containing material. US 6136989, 2000-10-24

## 03307　多紫杉醇　Docetaxel　[114977-28-5]

**其它名称**　学名：[2*aR*-[2*aα*,4*β*,4*aβ*,6*β*,9*α*,(*αR**,*βS**),11*α*,12*α*,12*aα*,12*bα*]]-*β*-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-*α*-羟基苯丙酸 12*b*-(乙酰氧基)-12-(苯甲酰氧基)-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-十二氢-4,6,11-三羟基-4*a*,8,13,13-四甲基-5-氧-7,11-亚甲基-1*H*-环十二[3,4]苯并[1,2-*b*]oxet-9-基酯；[2*aR*-[2*aα*,4*β*,4*aβ*,6*β*,9*α*,(*αR**,*βS**),11*α*,12*α*,12*aα*,12*bα*]]-*β*-[[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]amino]-*α*-hydroxybenzenepropanoic acid 12*b*-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodecahydro-4,6,11-trihydroxy-4*a*,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1*H*-cyclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxet-9-yl ester

别名：NSC-628503；RP-56976；Taxotere

**结构式**



**分子式**　$C_{43}H_{53}NO_{14}$　　**相对分子质量**　807.89

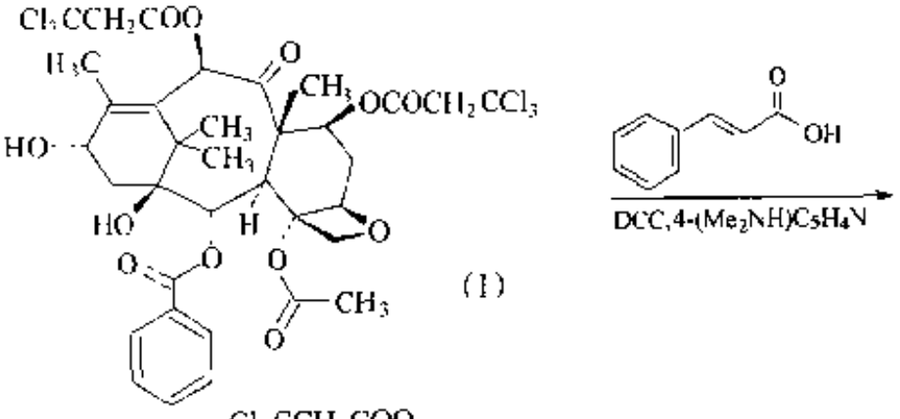
**性状**　熔点232℃（甲醇）。$[\alpha]_D^{20}$ -36°（*C*=0.74，乙醇）。UV最大吸收：230，275，283nm（ε 14800，1730，1670）。

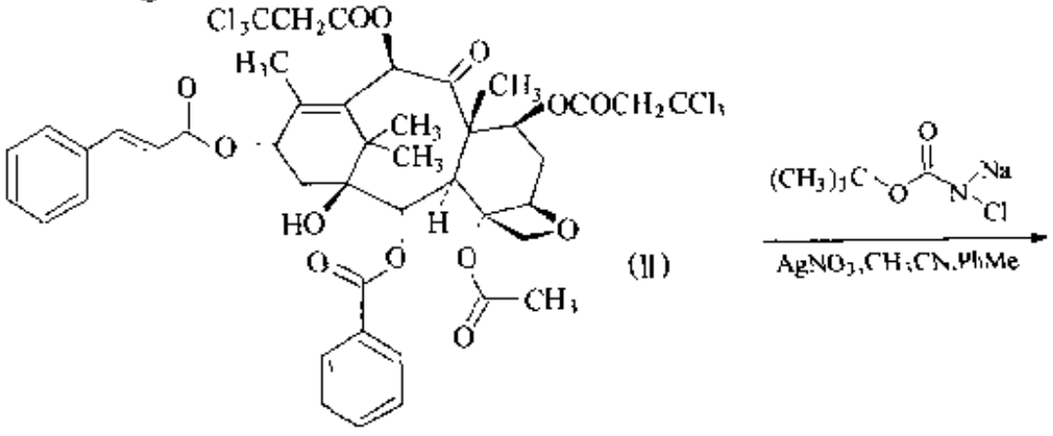
**制法**　半合成以从欧洲紫杉属树木 *Taxus baccata* L., *Taxaceae* 的针叶中提取得到的 10-deacetylbaccatin Ⅲ为原料，10-deacetylbaccatin Ⅲ经酰化可得化合物（Ⅰ）。

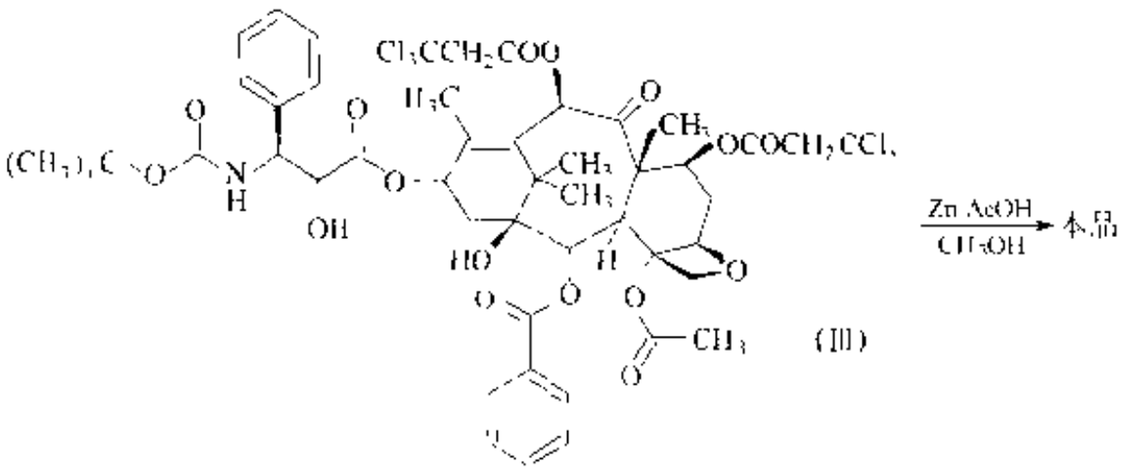
苯丙烯酸（330mg，2.24mmol）、二环己基碳化二亚胺（DCC，460mg，2.24mmol）、化合物（Ⅰ）（500mg，0.56mmol）和 4-二甲氨基吡啶（68mg，0.56mmol），在氩气下于 70℃搅拌 15h。冷却，过滤，滤饼用甲苯洗。洗液和滤液合并，减压浓缩。往残液中加入二氯甲烷，用 2% 盐酸水溶液洗，无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，剩下的 1g 残物用柱层析提纯，以己烷-乙酸乙酯（7:3）洗脱，得 540mg 化合物（Ⅱ），收率 94%。

*N*-氯-*N*-钠氨基甲酸叔丁酯（47mg，0.27mmol）和硝酸银（91.4mg，0.54mmol）或其它金属盐在 2ml 乙腈、甲苯或吡啶中，搅拌 10min。加入化合物（Ⅱ）（50mg，0.049mmol）和 0.537ml 四氧化锇和叔丁醇溶液（0.1mmol/1 mL），在室温或 4℃、避光搅拌 24h。过滤，往滤液中加入 0.22mmol 亚硫酸氢钠（2.5% 水溶液），搅拌 3h。用二氯甲烷提取反应液，提取液干燥、浓缩。用制备薄层层析来分离，以 7:3 的乙醚-己烷洗脱，得到化合物（Ⅲ）及其异构体，化合物（Ⅲ）的收率可达 25%。以硝酸汞来代替硝酸银可提高收率。

化合物（Ⅲ）（0.13mmol）和 150mg 锌粉在 5ml 甲醇-乙酸（1:1）中，在 60℃下反应 2h，过滤，浓缩，以乙酸乙酯提取。用层析提纯，以 7:3 的二氯甲烷-甲醇洗脱，得产物，收率 90%。






(III)

**用途**　抗癌药。用于子宫癌。

**生产厂家**　日本中外制药和罗纳-普朗克·罗瑞公司共同开发。

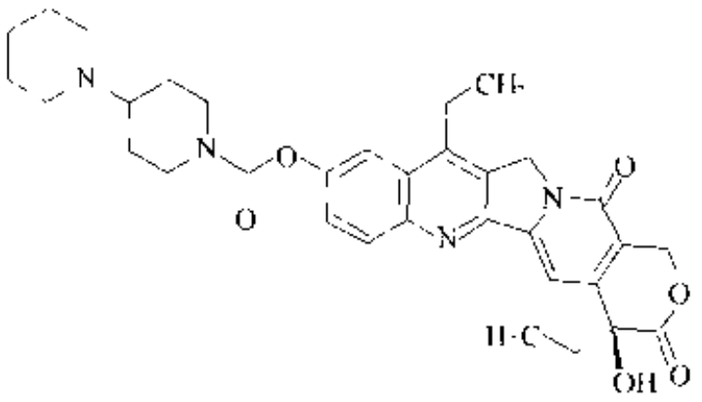
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3458; [2] Colin M, Guenard D, Guentte-Voegelein F, et al. Taxol derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them. US 4814470, 1989-03-21

## 03308　伊立替康　Irinotecan　[97682-44-5]

**其它名称**　学名：[1,4′-联哌啶]-1′-羧酸 (S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧-1*H*-吡喃并[3′,4′:6,7]氮茚[1,2-*b*]喹啉-9-基酯；[1,4′-Bipiperidine]-1′-carboxylic acid (S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1*H*-pyrano[3′,4′:6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl ester

别名：联哌喜树碱；CPT-11；DQ-2805；Campto

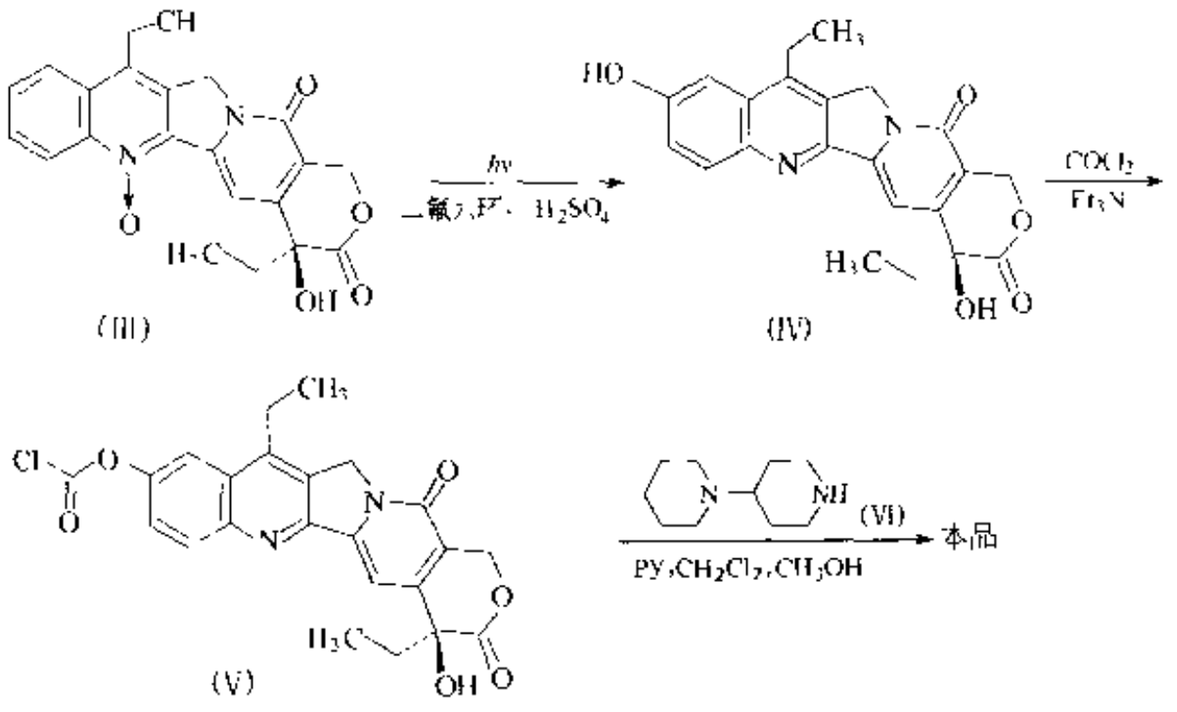
**结构式**



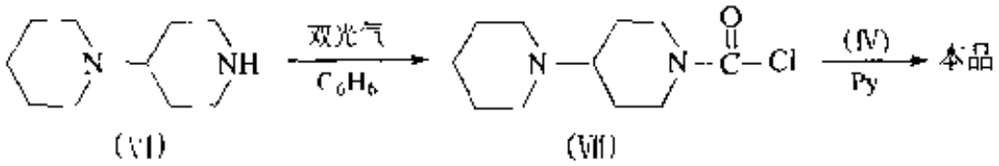

**分子式**　$C_{33}H_{38}N_4O_6$　　**相对分子质量**　586.69

**性状**　淡黄色粉末，熔点 222～223℃。

盐酸伊立替康 (Irinotecan Hydrochloride)：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$，[136572-09-3]。从水得极淡黄色针状结晶或结晶性粉末，熔点 256.5℃。$[\alpha]_D^{20}$ +67.7° (C=1，水)。UV 最大吸收 (乙醇)：221，254，359，372nm (ε 53800，36600，26200，25300)。2%水溶液的 pH 值为 4，急性毒性 $LD_{50}$小鼠 (mg/kg)：177.5



也可先把化合物（Ⅵ）转化为酰氯化物（Ⅶ）后，再和（Ⅳ）缩合而得。操作如下。将化合物（Ⅵ）（60g）溶于苯中，在搅拌和氮气氛中，在低于10℃时滴加双光气（50ml）的苯溶液。加毕，在室温下继续搅拌1h。过滤收集析出的沉淀，再溶入二氯甲烷。该溶液用7%碳酸氢钠溶液洗后，无水硫酸镁干燥。过滤，减压浓缩至干，剩余物通过硅胶柱，用二氯甲烷-丙酮（500:1）洗脱。得化合物（Ⅶ）。将化合物（Ⅳ）和1.1倍的化合物（Ⅶ）溶于吡啶，在室温下搅拌15h。减压浓缩至干，剩余物溶于二氯甲烷，加入7%碳酸氢钠溶液摇晃。分出有机层，无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压浓缩。剩余物用硅胶柱（洗脱液为甲醇-氯仿，1:20）层析后得产品。



**用途**　抗肿瘤药。为DNA合成抑制剂。是喜树碱的半合成衍生物。

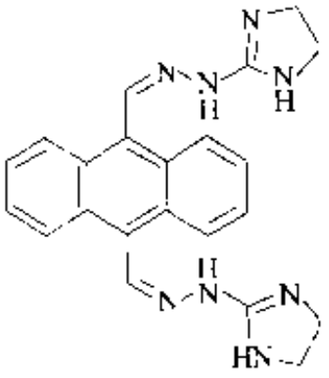
**生产厂家**　Yakult Honsha开发。江苏连云港恒瑞制药有限公司。

**参考资料**　[1] Sawada S, Okajima S, Aiyama R, Nokata K, Furuta T, Yokokura T, Sugino E, Yamaguchi K and Miyasaka T. Synthesis and antitumor activity of 20(S)-camptothecin derivatives: carbamate-linked, water-soluble derivatives of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin. Chem Pharm Bull, 1991, 39 (6): 1446-1454; [2] Merck Index 12th: 5104; [3] *Miyasaka T*, Sawada S, Nokata K, et al. Camptothecin derivatives and process for preparing same. US 4604463, 1986-08-05

thracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)hydrazone]

别名：必桑那；咪蒽二脒；ADAH；ADCA；NSC-337766；CL-216942；Orange Crush；Zantrene

**结构式**

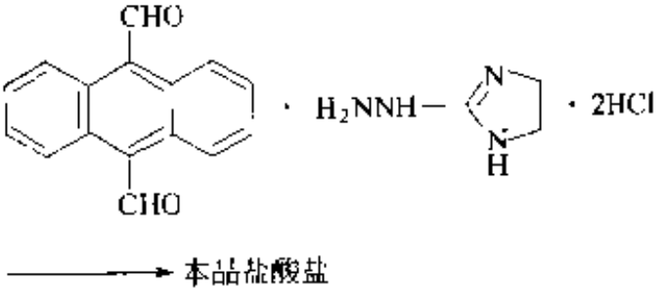


**分子式**　$C_{22}H_{22}N_8$

**相对分子质量**　398.47

**性状**　二盐酸比生群（Bisantrene Dihydrochloride）：$C_{22}H_{22}N_8 \cdot 2HCl$，[71439-68-4]。从乙醇得橙色结晶性固体，其半水合物熔点 288～289℃（分解）　UV 最大吸收（水）：260，415nm（ε 72700，16300）

**制法**　9,10-蒽二醛和 2-肼基-2-咪唑啉二盐酸盐反应，得二盐酸比生群。




**用途**　愈环类细胞生长抑制剂，用于抗肿瘤。对恶性淋巴瘤、黑色素瘤、急性白血病、卵巢癌和肾癌有效。

**生产厂家**　法国 Laderle 公司开发，1991 年上市。

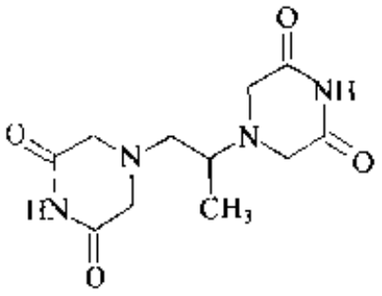
**参考资料**　[1] Murdock K C and Durr F E. Substituted 9, 10-anthracenebishydrazones. US 4258181, 1981-03-24; [2] Merck Index 12th: 1284

## 03403　雷佐生　Razoxane　[21416-87-5]

**其它名称**　学名：(±)-1,2-双(3,5-二氧哌嗪基)丙烷；(±)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl)propane

别名：丙亚胺；丙二胺亚胺；丙二胺四乙酰亚胺；拉唑沙；抗癌-173；得拉唑沙；亚胺-159；ICI-59118；ICRF-159；Razoxin；Propylenediamine Tetraacetylimide；NSC-129943；ADR-529；ICRF-187；NSC-169780；Zinecard；Cardioxane；Eucardion

**结构式**



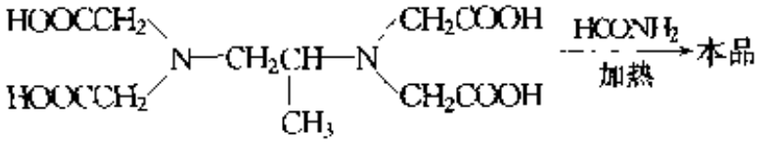
**分子式**　$C_{11}H_{16}N_4O_4$

**相对分子质量**　268.27

**性状**　白色或近白色或淡米黄色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦。可溶于热水，难溶于水或乙醇。熔点 233～234℃（分解），熔点 237～239℃。

(+)-构型(Dexrazoxane)：[24584-09-6]。从含水甲醇-乙醚结晶，熔点 193℃。$[\alpha]_D$+ 11.35°（$C$ = 5，二甲基甲酰胺）。溶解度(mg/ml)：10～12(水)，35～43(0.1mol/L 盐酸)，25～34(0.1mol/L 氢氧化钠)，6.7～10(10%乙醇)，1(甲醇)，7.1～10[水-二甲基甲酰胺(1:1)]，9.7～14.5[0.1mol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH 值 4)]，8.7～13 [0.1mol/L 硼酸缓冲液(pH 值 9)]。

**制法**　100g 的 1,2-丙二胺四乙酸和 400ml 甲酰胺，在氮气保护下，于 100～110℃共热 1h，再于 150～155℃共热 4h。所成的棕色的溶液在减压下，于 80～90℃下蒸去溶剂。剩余物溶入 120ml 甲醇，在冰箱中放置过夜。过滤，用甲醇洗，在 65℃下真空干燥，得到 62g 淡米黄色的雷佐生细微结晶，收率 70%，熔点 237～239℃。




**用途**　消旋体为抗肿瘤药。用于辅助手术治疗，防止癌肿的转移，急性白血病，急性肉状细胞增多症、也可用于肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌及淋巴肉瘤等。(+)-构型用于 cardioprotectant。用于乳腺癌患者的保护，和防止用蒽环类抗生素如阿霉素化疗时对心脏的副作用。

**生产厂家**　美国 Chiron 公司开发，1992 年上市。

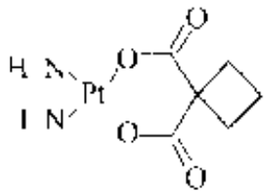
**参考资料**　[1] Creighton A M. Bis diketopiperazines. US 3941790, 1976-03-02; [2] Merck Index 12th: 8295

## 03404　卡铂　Carboplatin　[41575-94-4]

**其它名称**　学名：(SP-4-2)-二氨[1,1-环丁烷二羧络(2—)-O,O′]铂；(SP-4-2)-Diammine[1,1-cyclobutanedicarboxylato(2—)-O,O′]platinum

别名：碳铂；卡波铂；顺二氨环丁烷羧酸铂；CBDCA；JM-8；NSC-241240；Paraplatin

**结构式**

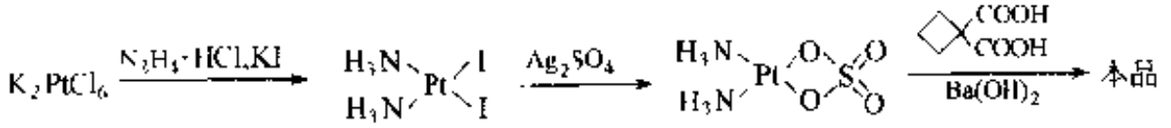


**分子式**　$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

**相对分子质量**　371.25

**性状**　白色絮状疏松粉末，海绵样块状物，无臭。易溶于水。遇光易分解。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：150 腹腔注射，140 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：85 静脉注射。

**制法**　氯铂酸钾和盐酸肼及碘化钾反应，得到顺碘氨铂，顺碘氨铂可用二甲基甲酰胺和乙醇的混合液重结晶来提纯。顺碘氨铂加入水中，缓缓加入硫酸银，在 20～25℃下反应 2～3h。滤去不溶物，往滤液中缓缓加入 1,1-环丁烷二羧酸钡（从 1,1-环丁烷二羧酸和氢氧化钡反应而得），室温反应 3～4h，静置 12h 以上，过滤，蒸干滤液。所得固体分别用水及 95% 乙醇洗涤。约 60℃干燥，得卡铂。收率 87.5%。




**用途**　第二代铂络合物抗肿瘤药。抗瘤谱及抗瘤活性和顺铂相似，但水溶性比顺铂好，对肾脏的毒性也较低。对小细胞肺癌、卵巢癌、头颈部鳞癌、睾丸肿瘤、恶性淋巴瘤等有较好的疗效，另外也可用于宫颈癌、膀胱癌等。

**生产厂家**　美国 Johnson-Matthy 公司开发，1986 年上市。山东德州制药厂，山东齐鲁制药厂

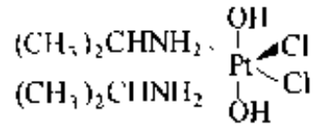
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1870; [2] 秦卡楠. 卡铂的合成. 中国医药工业杂志，1991，22（1）：9，16；[3] 前田满和. 顺铂及其类似物. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993，14（1）：38～41

## 03405　异丙铂　Iproplatin　[62928-11-4]

**其它名称**　学名：顺-二氯-反-二羟基-双异丙氨基铂；*cis*-Dichloro-*trans*-dihydroxy-bis（isopropylamine）platinum

别名：异丙胺铂；氯羟丙胺铂；CHID；JM-9；NSC-256927

**结构式**



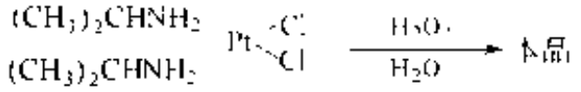

**分子式**　$C_6H_{20}Cl_2N_2O_2Pt$

**相对分子质量**　418.22

**性状**　结晶。

**制法**　二异丙胺二氯铂经双氧水氧化，引入二个羟基即得异丙铂。

**用途**　细胞抑制剂，和顺铂为同系物。有抗肿瘤作用。



**生产厂家**　Jahnson Matthey 合成，Bristol-Myers 开发。

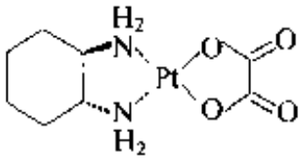
**参考资料**　Hydes P C and Hepburn D R. Co-ordination compound of platinum. US 4394319, 1983-07-19

## 03406　奥沙利铂　Oxaliplatin　[61825-94-3]

**其它名称**　学名：[SP-4-2-(1*R*-反式)]-(1,2-环己二胺-*N*,*N*′)[乙二酸络(2—)-*O*,*O*′]铂；[SP-4-2-(1*R*-*trans*)]-(1,2-Cyclohexanediamine-*N*,*N*′)[ethanedioato(2—)-*O*,*O*′]platinum

别名：已草铂；Oxalatoplatin；Oxalatoplatinum；*l*-OHP；RP-54780；NSC-266046；Elocatin

**结构式**

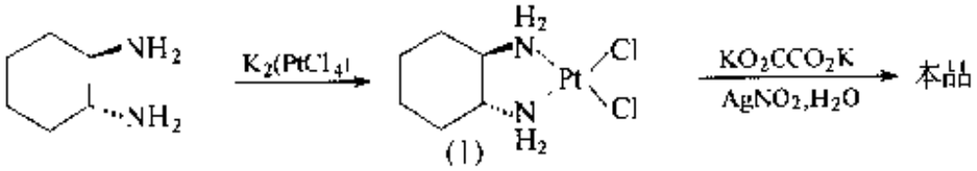


**分子式**　$C_8H_{14}N_2O_4Pt$

**相对分子质量**　397.29

**性状**　无色的薄的三角片状结晶。水中溶解度为 7.9mg/ml。

**制法**　5g 反式环己二胺和 18g $K_2(PtCl_4)$的水溶液，在室温下反应 12h，得到 12g 中间产物(Ⅰ)。6.8g 硝酸银加到 3g 化合物(Ⅰ)的水溶液中，避光搅拌 2～3h，然后加入 4.8g 草酸二钾盐，在室温下反应 8h，即得奥沙利铂。



**用途**　用于治疗结肠直肠癌。

**生产厂家**　法国 Sanofi Winthrop 开发，1996 年在法国上市。

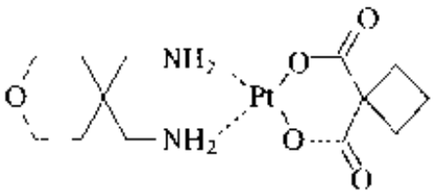
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7044; [2] Koji O, Nakanishi C, Taniushi J, et al. Cis-oxalato (trans-L-1, 2-cyclohexanediamino) Pt (Ⅱ) complex having high optical purity and process of preparing same. EP 625523, 1994-11-23; [3] Tozawa T, Konoda Y, Ohnishi J, et al. Process of optically resoluting optically active platinum complex compound. US 5298642, 1994-03-29

## 03407　恩洛铂　Enloplatin　[111523-41-2]

**其它名称**　学名：(SP-4-2)-[1,1-环丁烷二羧络(2—)](四氢-4*H*-吡喃-4,4-二甲胺-*N*,*N*′)铂；(SP-4-2)-[1,1-Cyclobutanedicarboxylato(2—)](tetrahydro-4*H*-pyran-4,4-dimethanamine-*N*,*N*′)platinum

别名：恩络铂；CL-287110

**结构式**

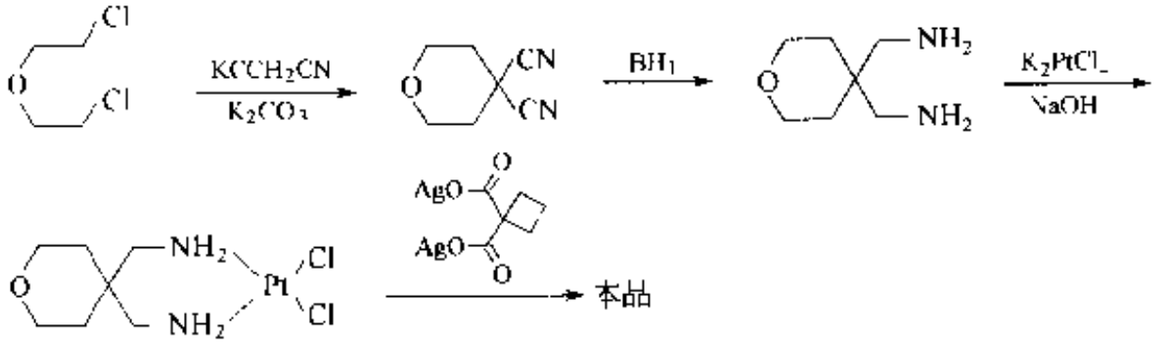


**分子式**　$C_{13}H_{22}N_2O_5Pt$

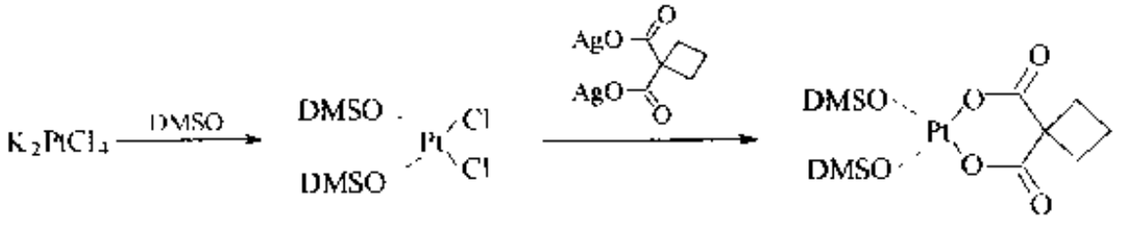
**相对分子质量**　481.40

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$大鼠（mg/kg）：200 静脉注射。

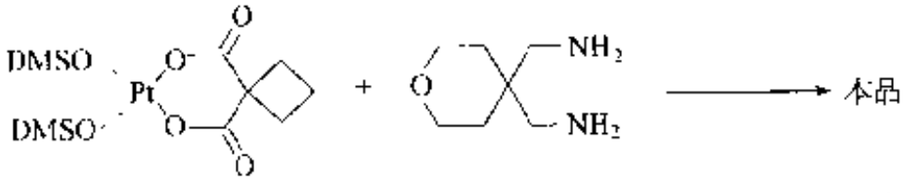
**制法**　2,2′-二氯乙醚和丙二腈，以碳酸钾为缩合剂，在乙腈溶剂中回流得到 4,4-二氰基四氢吡喃，然后将氰基还原为氨基，和氯亚铂酸钾反应后，再和环丁烷-1,1-二羧酸银缩合得产品。




也可先将氯亚铂酸钾和二甲亚砜反应，得到双二甲亚砜二氯化铂后，再和环丁烷-1,1-二羧酸银反应，得(1,1-环丁烷-二羧酸-*O*，*O*′) 双二甲亚砜合铂。




上述得到的铂络合物和4,4-二胺甲基四氢吡喃缩合，即得产品。




**用途**　第二代铂络合物抗肿瘤药，在开发中。其抗肿瘤活性谱比顺铂更宽，肾毒性更低。

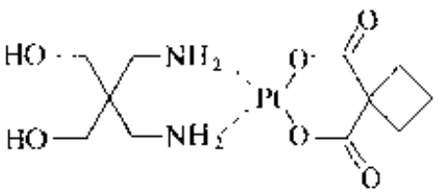
**生产厂家**　美国 American Cyanamide Co. 开发。

**参考资料**　陈惠民节译　抗肿瘤药 Enloplatin. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993，14（3）：166～168

## 03408　折尼铂　Zeniplatin　[111490-36-9]

**其它名称**　学名：(SP-4-2)-[2,2-双(氨基甲基)-1,3-丙二醇-*N*,*N*′]¯1,1-环丁烷二羧酸络(2—)-*O*,*O*′]铂；(SP-4-2)-[2,2-Bis(aminomethyl)-1,3-propanediol-*N*,*N*′][1,1-cyclobutanedicarboxylato(2—)-*O*,*O*′ platinum

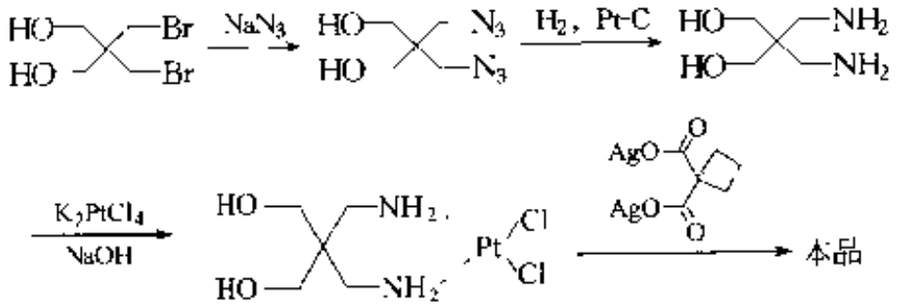
**结构式**



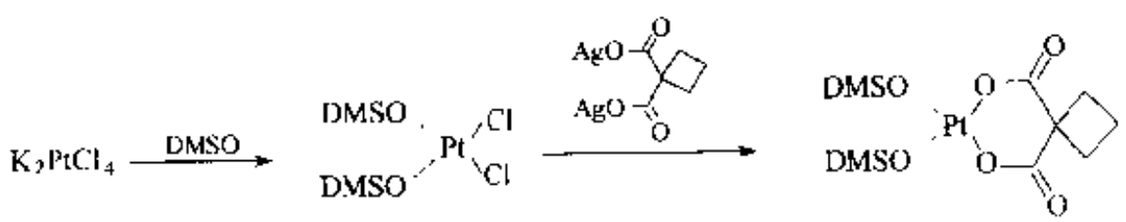
**分子式**　$C_{11}H_{20}N_2O_6Pt$

**相对分子质量**　471.36

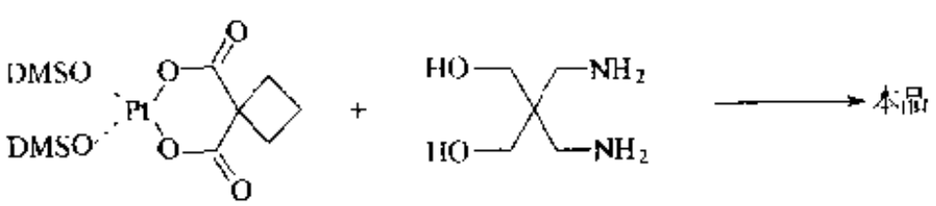
**制法**　其制备和 Enloplatin 完全相似。可将 2,2-二溴甲基-1,3-丙二醇通过和叠氮钠反应后还原，得 2,2-二胺甲基-1,3-丙二醇，再先后和氯亚铂酸钾及环丁烷-1,1-二羧酸银反应得产品。




同样也可以先将氯亚铂酸钾和二甲亚砜反应后，再和环丁烷-1,1-二羧酸银缩合，得（1,1-环丁烷二羧酸-*O*，*O*′-）双二甲亚砜合铂。




再将该铂络合物和2,2-胺甲基丙二醇反应，得到产品。




**用途**　第三代铂络合物抗肿瘤药，在开发中。

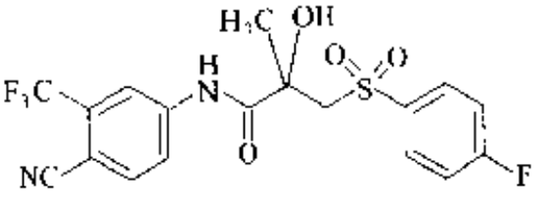
**参考资料**　[1] Grassing C R, Bitha P, Hlavka J J, et al. [2, 2-Bis (aminomethyl) -1, 3-propanediol-*N*, *N*′] platinum complexes. EP 231847, 1987-08-12; [2] Bitha P, Hlavka J J and Lin Y I. Synthesis of cisplatinum analogs. EP 296321, 1988-12-28; [3] 朱建英节译. 抗肿瘤药 Zeniplatin. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993，14 (3)：165～166

## 03409　必卡鲁胺　Bicalutamide　[90357-06-5]

**其它名称**　学名：(±)-*N*-[4-氰-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(4-氟苯基)磺酰基]-2-甲基丙酰胺；(±)-*N*-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

别名：ICI-176334；Casodex

**结构式**

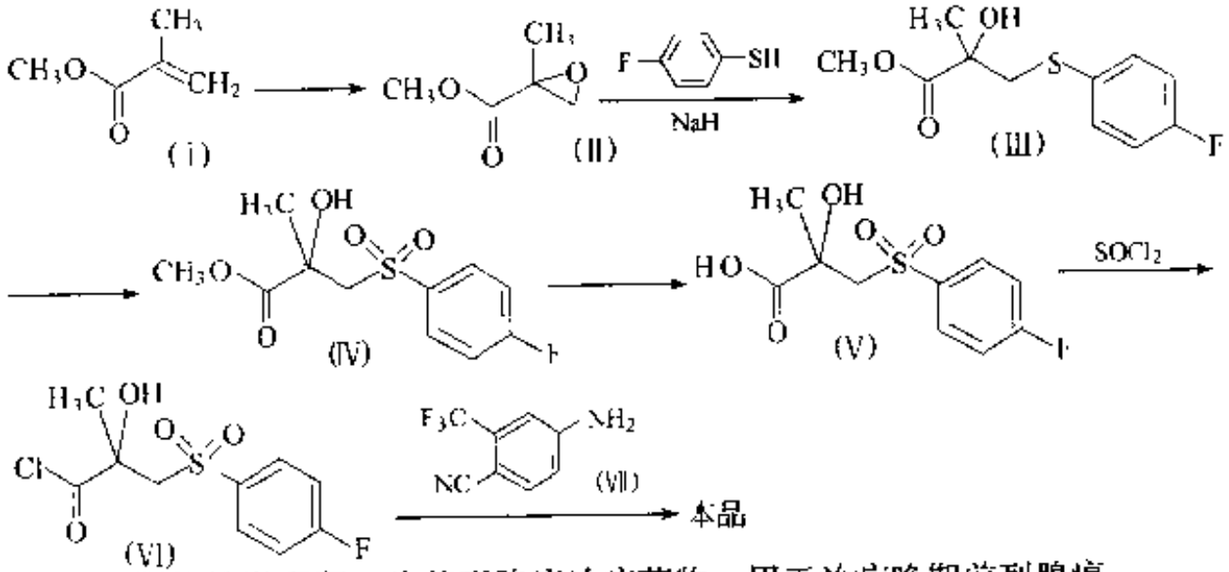


**分子式**　$C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$

**相对分子质量**　430.38

**性状**　从1:1（体积比）的乙酸乙酯和石油醚中结晶，熔点191～193℃。

**制法**　2-甲基丙烯酸甲酯（Ⅰ）环氧化得到环氧化物（Ⅱ），再和对氟苯硫酚在氢化钠作用下反应，生成化合物（Ⅲ），接着氧化为化合物（Ⅳ）。然后水解为酸（Ⅴ），用氯化亚砜氯化为酰氯（Ⅵ）。最后和3-三氟甲基-4-氰基苯胺（Ⅶ）缩合，得到产物。



**用途**　口服抗雄激素药。为前列腺癌治疗药物，用于治疗晚期前列腺癌。

**生产厂家**　英国泽尼卡（Zeneca）公司开发，已获美国FDA批准。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1247; [2] Tucker H. Amide derivatives. US 4636505, 1987-01-13; [3] Ekwuribe N N and James K D. Resolution of intermediates in the synthesis of substantially pure bicalutamide. WO 0134563, 2001-05-17; [4] Ekwuribe N N. Methods of asymmetrically synthesizing enantiomers of casodex, its derivatives and intermediates thereof. WO 0128990, 2001-04-26

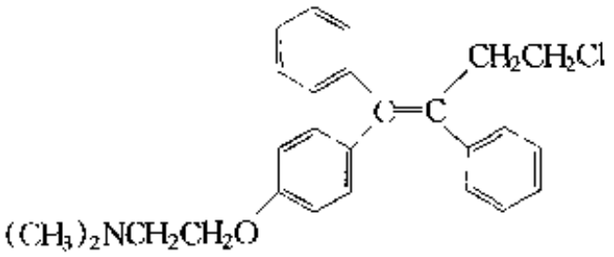
## 03410　托瑞米芬　Toremifene　[89778-26-7]

**其它名称**　学名：(*Z*)-2-[4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-*N*,*N*-二甲基乙

胺；(Z)-2-[4-(4-Chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxyl]-N,N-dimethylethylamine

别名：涛瑞米芬；FC-1157a；Fareston

**结构式**



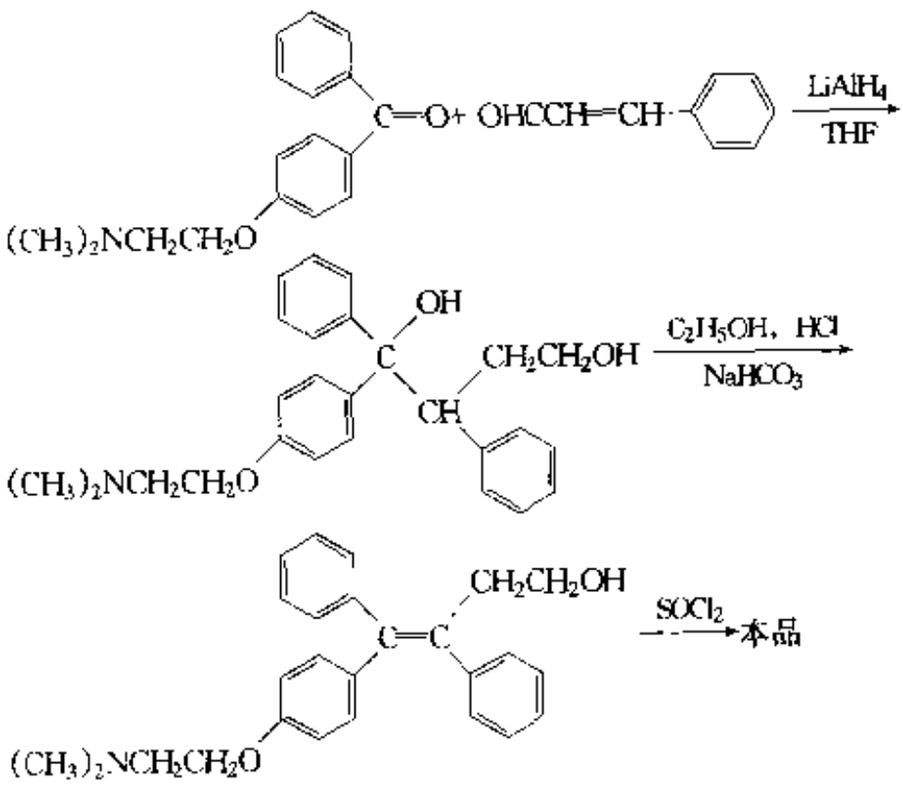
**分子式**　$C_{26}H_{28}ClNO$　　**相对分子质量**　405.97

**性状**　白色结晶，熔点 108～110℃。

枸橼酸托瑞米芬（Toremifene Citrate）：$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$。[89778-27-8]。熔点 160～162℃。

盐酸托瑞米芬（Toremifene Hydrochloride）：$C_{26}H_{28}ClNO \cdot HCl$。熔点 194～196℃。

**制法**　4-(2-二甲基氨基乙氧基）二苯甲酮和 3-苯基丙烯醛，在氢化铝锂存在下缩合，在含氯化氢的乙醇溶液中回流脱水，生成烯键，最后氯化得到托瑞米芬。




**用途**　他莫昔芬类似物，有很强的抗肿瘤活性，对雌激素受体有较高的亲和力，其疗效大大超过他莫昔芬。临床用于绝经后的雌激素受体呈阳性的乳腺癌患者的治疗，特别适于晚期复发的、不能或不宜手术的乳腺癌。

**生产厂家**　芬兰 Farmos 公司开发，1989 年在芬兰上市。

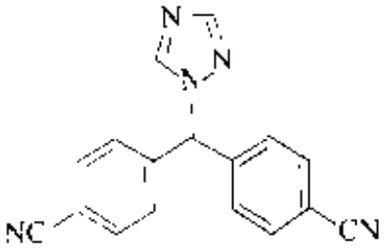
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9688；[2] Toivola R J, Karjalainen A J, Kurkela K O A, et al. US 4696949, 1987-09-29

## 03411　来曲唑　Letrozole　[112809-51-5]

**其它名称**　学名：4,4′-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基亚甲基)-双苯腈；4,4′-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylene)bisbenzonitrile

别名：CGS-20267；Femara

**结构式**

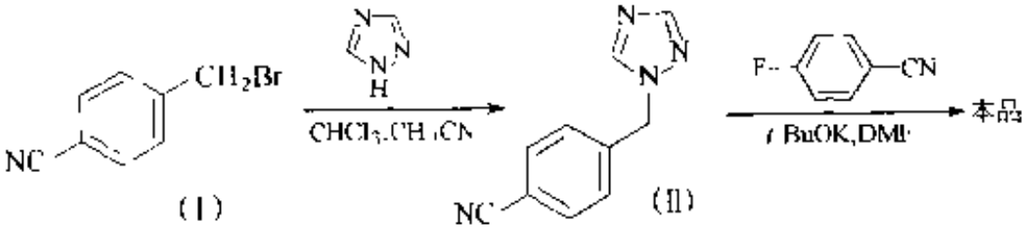


**分子式**　$C_{17}H_{11}N_5$

**相对分子质量**　285.31

**性状**　熔点 181～183℃。

**制法**　4-溴甲基苯腈（Ⅰ）和三唑在氯仿-乙腈中反应，生成物（Ⅱ）再和 4-氟苯腈，在叔丁醇钾存在下，在二甲基甲酰胺中反应，即得来曲唑。




**用途**　吡咯型芳构化酶抑制剂。用于治疗乳腺癌。

**生产厂家**　瑞士 Ciba 开发，1996 年在英国上市。

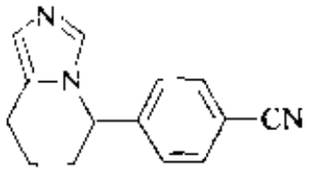
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5474；[2] 常晓时编译. 芳香化酶抑制剂 Letrozole. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1995，16（3）：173～174；[3] Bowman R M, Steele R E and browne L. Alpha-heterocyclic substituted tolunitriles. US 4978672，1990-12-18

## 03412　法倔唑　Fadrozole　[102676-47-1]

**其它名称**　学名：4-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)苯腈；4-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitrile

别名：CGS-169494；Afema

**结构式**



**分子式**　$C_{14}H_{13}N_3$

**相对分子质量**　223.28

**性状**　熔点 117～118℃。

盐酸法屈唑（Fadrozole Hydrochloride）：$C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$。[102676-96-0]。从异丙醇结晶，熔点 231～233℃。溶于水。

**制法**　由相应的羧酸化物在二氯乙烷中，浓硫酸存在下，通入氨气进行氨解得到。

## 03415　亮丙瑞林　Leuprorelin　[53714-56-0]

**其它名称**　学名：5-氧代-L脯氨酰-L组氨酰-L色氨酰-L丝氨酰-L酪氨酰-D亮氨酰-L亮氨酰-L精氨酰-*N*-乙基-L脯氨酰胺单醋酸盐；6-D-Leucine-9-(*N*-ethyl-L-prolinamide)-10-deglycinamideluteinizing hormone-releasing factor(pig)

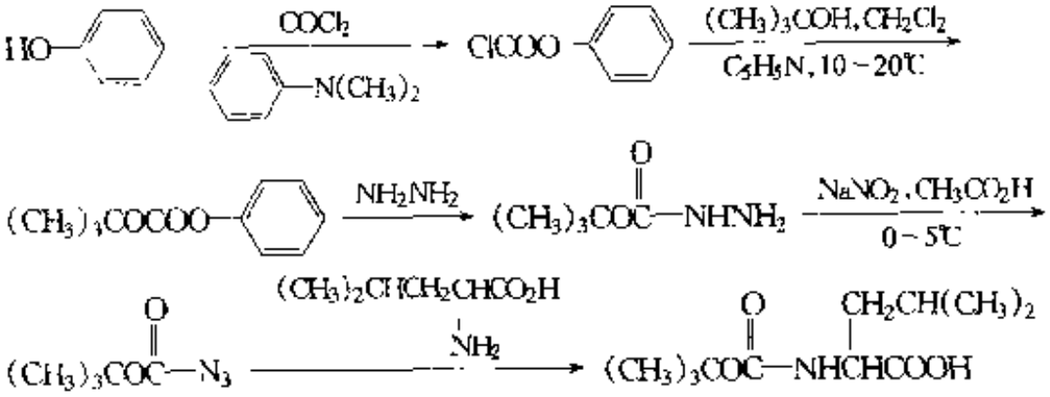
别名：利普安；醋酸亮丙瑞林；醋酸亮氨酰基脯氨酸；Leuprolide；Lupron；Leuprolide Acetate；Abbott 43818；A-43818；TAP-144；Carcinil；Enantone；Leuplin；Lucrin；Prostap

**结构式**　5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-ProNHC$_2$H$_5$

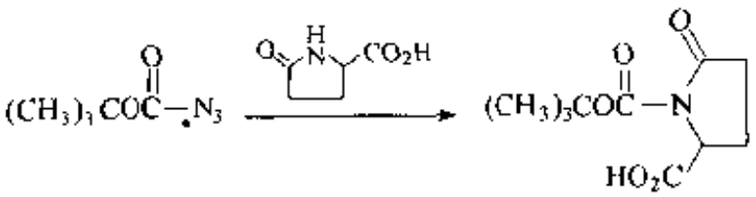
**分子式**　$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$　　**相对分子质量**　1209.42

**性状**　蓬松固体。$[\alpha]_D^{23}-31.7°$（C=1，1%乙酸）。

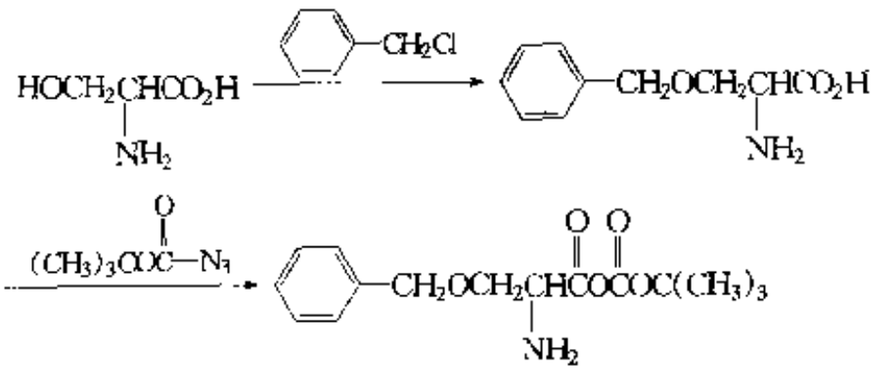
**制法**　苯酚和光气反应，生成氯甲酸苯酯，再和叔丁醇反应，生成叔丁氧基甲酸苯酯，接着和肼反应后，再亚硝化生成叠氮甲酸叔丁酯，然后和亮氨酸反应，得到亮氨酸侧链。



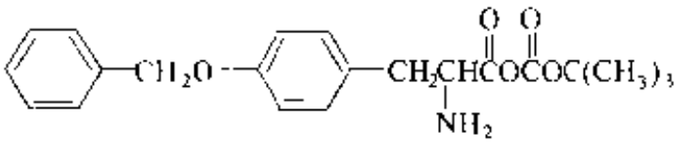
同样可以得到脯氨酸侧链。

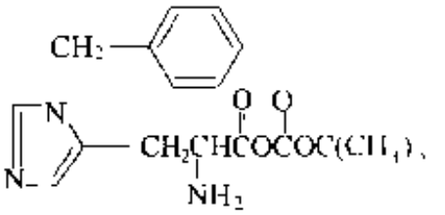


丝氨酸和氯化苄反应以保护羟基，再和叠氮甲酸叔丁酯反应得到丝氨酸侧链。

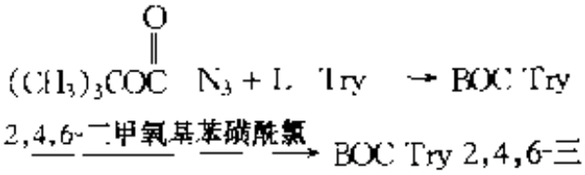


和丝氨酸相似，可以得到酪氨酸及组氨酸的侧链。

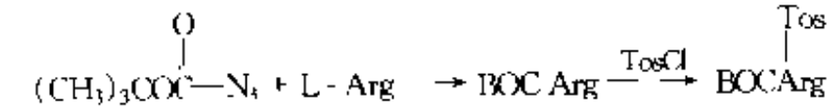




叠氮甲酸叔丁酯和色氨酸反应后，再和2,4,6-三甲氧基苯磺酰氯反应成酯，得到色氨酸侧链。




叠氮甲酸叔丁酯和精氨酸反应，再和对甲苯磺酰氯反应，得到精氨酸侧链。




得到上述的侧链后，再进行接肽，然后和乙胺反应，再水解或氢解脱去保护基后，精制提纯得到利普安。

**用途**　为促性腺激素（GnRH）的九肽合成类似物，能促使垂体前叶释放黄体生成激素（LHRH）和卵泡刺激素（FSH），调节性腺激素分泌，提高睾丸酮和二氢睾丸酮的血清浓度，从而达到治疗生殖系统疾病的功能。用于治疗前列腺癌、子宫肌瘤、卵巢囊肿、乳癌及小儿隐睾症等。

**生产厂家**　美国 Abbott 公司开发，1984 年在德国上市。

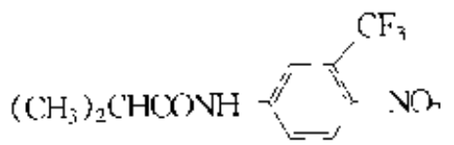
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5484; [2] Fujino M, Nishimura O, Wakimasu M and Kitada C. 4-Methoxy 2, 6-dimethylbenzenesulphonyl (Mds): a new protecting group of the guanidino function in peptide synthesis. J Chem Soc Chem Commun, 1980, 668~669

## 03416　氟他胺　Flutamide　[13311-84-7]

**其它名称**　学名：2-甲基-*N*-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺；2-Methyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide

别名：氟他米特；氟硝丁酰胺；Niftolid；Sch-13521；Drogenil；Eulexim；Euflex；Flucinom；Fugerel

**结构式**

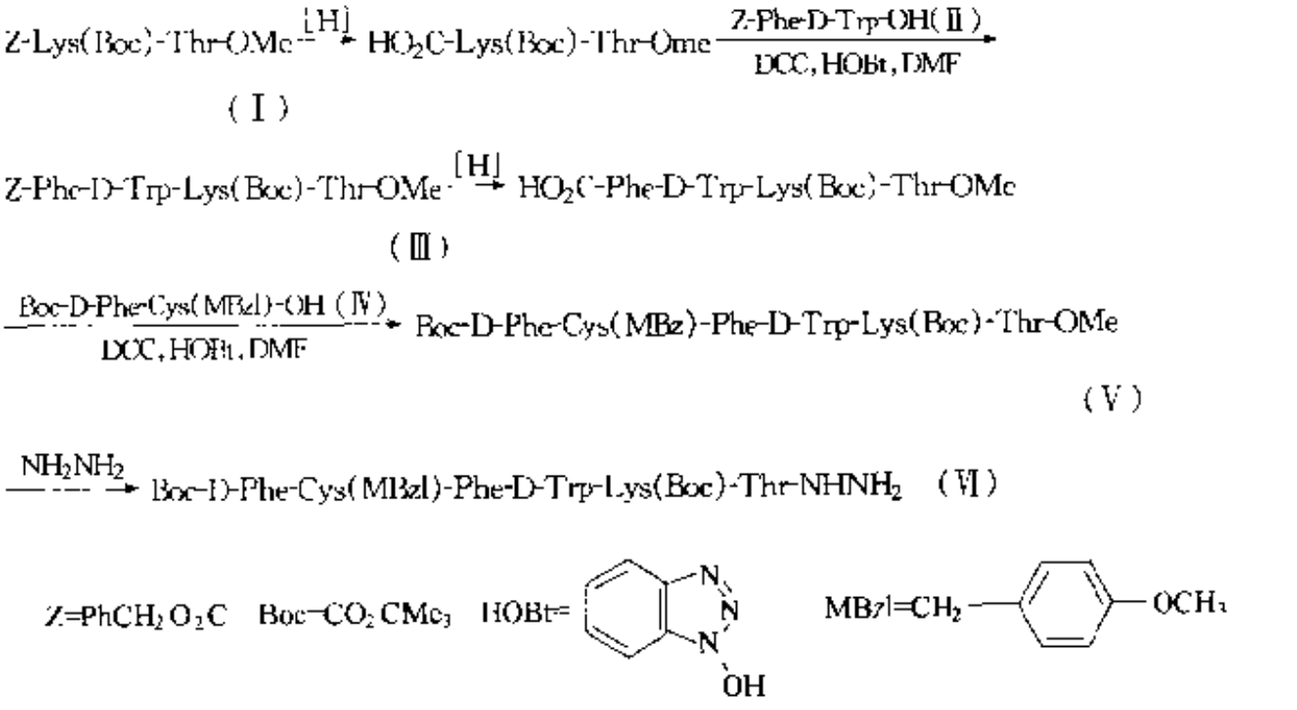



**分子式**　$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$

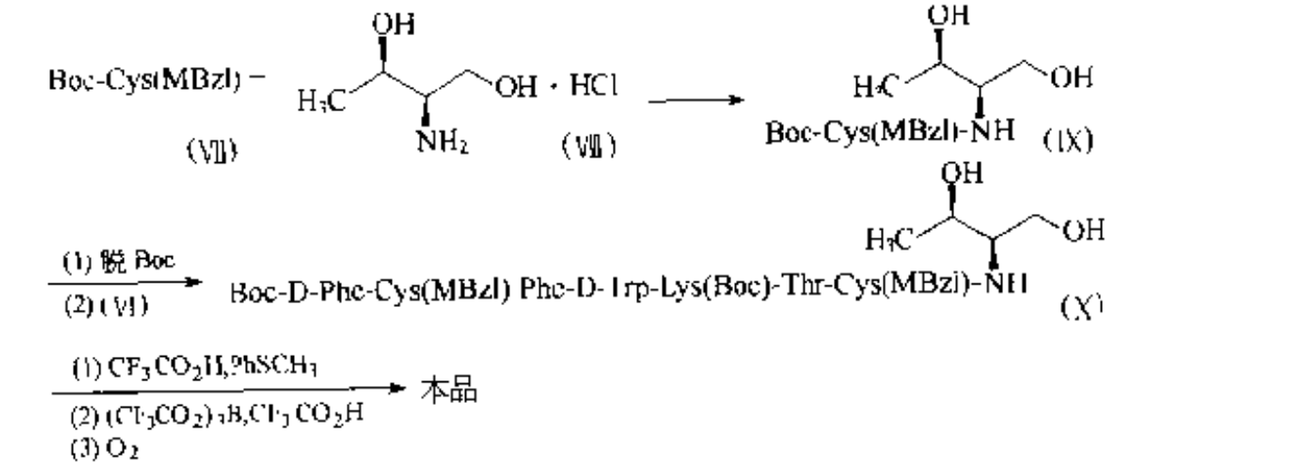
**相对分子质量**　276.22

**性状**　黄色结晶性粉末。几不溶于水。熔点 111.5~112.5℃（苯）。急性毒性

中，二环己基碳化二亚胺（DCC）和 HOBt 作用下，偶合得到化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）先氢化脱去苄基保护基，再在二甲基甲酰胺中，DCC和 HOBt 作用，和（Ⅳ）偶合得到（Ⅴ）。（Ⅴ）和肼反应，转化为（Ⅵ）。




另外（Ⅶ）和（Ⅷ）偶合得到（Ⅸ）。（Ⅸ）脱去叔丁基保护基后，再和（Ⅵ）偶合得到（Ⅹ）。（Ⅹ）先后和三氟乙酸、苯甲硫醚及三（三氟乙酸）硼、三氟乙酸反应，脱去保护基，最后用空气氧化环合，得到奥曲肽。



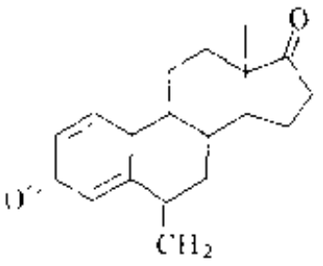

**用途**　作用和天然内源性生长抑素类似，作用较强而持久。用于缓解由胃、肠、胰内分泌系统肿瘤或类癌肿瘤所产生的症状，对肿瘤的治疗无效。

**生产厂家**　瑞士 Sandoz 公司开发，1988 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6859; [2] Bauer W and Pless J. Novel polypiptices, processes for their production, pharmaceutical compositions comprinsing said polypiptides and their use. US 4395403, 1983-07-26

别名：Aromasin

**结构式**

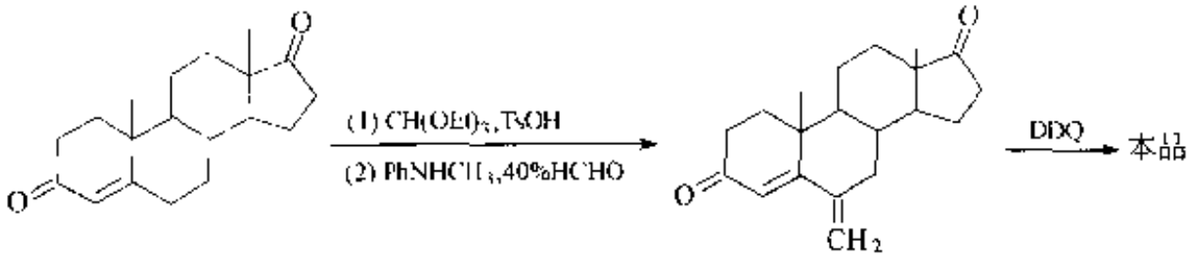


**分子式**　$C_{20}H_{24}O_2$

**相对分子质量**　296.40

**性状**　白色固体，熔点 190～192℃。

**制法**　雄甾-4-烯-3,17-二酮和原甲酸三乙酯溶于四氢呋喃和无水乙醇中，在对甲苯磺酸存在下反应，然后加入 N-甲基苯胺和甲醛溶液，继续反应。得到的 Mannich 反应产物溶于苯甲酸和无水二噁烷，在 DDQ 作用下，得到依西美坦，总收率 45%。




**用途**　第三代芳香酶抑制剂，用于治疗转移性乳腺癌及用作早期乳腺癌的辅助治疗。

**生产厂家**　由 Pharmacia & Upjohn 公司开发，1997 年 10 月被美国 FDA 批准。

**参考资料**　[1] 邵颖，黎文海，尤启冬. 依西美坦的合成. 中国医药工业杂志，2001，32(8)：345～346；[2] Krook M A and Hewitt B D. Process to prepare exemestane. WO 0104342，2001-01-18

# 第四章　麻 醉 用 药

麻醉用药包括全身麻醉药、局部麻醉药和麻醉辅助药——肌肉松弛药。

## 第一节　全身麻醉药

全身麻醉药，简称全麻药。作用于中枢神经系统，使意识、感觉和反射暂时消失，特别是痛觉的消失，以便进行外科手术。全麻药一般按给药途径分为吸入性全麻药和非吸入性全麻药。

吸入性全麻药，又称挥发性全麻药，多为气体或挥发性大的低分子的液体，其中以低分子的有机氟化物比较常用，发展也最快。

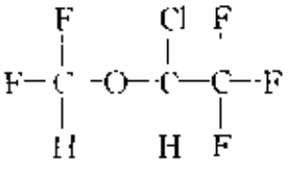
非吸入性全麻药指从静脉、肌注和直肠途径给药的全麻药，有时又称静脉麻醉药。从结构上可分为巴比妥类和非巴比妥类，其中以非巴比妥类发展较快。巴比妥类药物均有镇静催眠作用，一些超短时的巴比妥类药物因有较高的脂溶性，用作麻醉药，但因其安全范围小，高浓度会抑制呼吸和循环，因而常用于小手术、诱导全麻和基础麻醉。

### 04105　异氟烷　Isoflurane　[26675-46-7]

**其它名称**　学名：1-氯-2,2,2-三氟乙基-二氟甲基醚；1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether

别名：异氟醚；异五氟氯甲乙醚；活宁；福仑；Compd 469；Aerrane；Forane；Forene

**结构式**



**分子式**　$C_3H_2ClF_5O$

**相对分子质量**　184.49

**性状**　透明无色液体，略有乙醚气味。$d_4^{25}$ 1.50，沸点 48.5℃。25℃的蒸气压为 44kPa，$n_D^{20}$ 1.3002。性稳定，不燃不易爆。易和其它有机液体混溶。

**制法**　2,2,2-三氟乙醇用硫酸二甲酯进行甲基化，生成2,2,2-三氟乙基甲基醚。经光照氯化生成2,2,2-三氟乙基二氯甲基醚和 1-氯-2,2,2-三氟乙基二氯甲基醚的混合物。

$$HOCH_2CF_3 \xrightarrow[KOH,\ H_2O]{(CH_3)_2SO_4} CH_3OCH_2CF_3 \xrightarrow[h\upsilon]{Cl_2} CHCl_2OCH_2CF_3 + CHCl_2OCHClCF_3$$

其中 1-氯-2,2,2-三氟乙基二氯甲基醚直接氟化即可得异氟烷。

$$CHCl_2OCHClF_3 \xrightarrow[SbCl_5]{HF} CHF_2OCHClCF_3$$

另一化合物，即2,2,2-三氟乙基二氯甲基醚经氟化后，再氯化也可得异氟烷。

$$CHCl_2OCH_2CF_3 \xrightarrow[SbCl_5]{HF} CHF_2OCH_2CF_3 \xrightarrow{Cl_2} CHF_2OCHClCF_3$$

**规格**　按无水物计算，含不少于99.9%和不大于101.0%的$C_3H_2ClF_5O$；水分含量不大于0.14%；不挥发剩余物：10.0ml本品在空气流的辅助下蒸发至干，剩余物在50℃加热2h后，其重量应不超过2.0mg；氟化物的含量应不大于0.001%。

**用途**　高效吸入全麻药，为安氟醚的异构体，作用和安氟醚相似，但诱导比安氟醚慢，苏醒较快。毒性较小，对心肌抑制轻，且不增加对肾上腺素的敏感性，具有肌肉松弛作用，能增强非去极化肌肉松弛药的作用，对肝肾功能几无损害。但能引起呼吸抑制，用于全身麻醉及全身麻醉的诱导

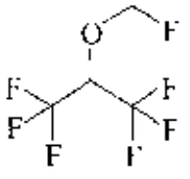
**生产厂家**　1983年瑞士上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5191；[2] Wolfgang M B, Harro G D, Gerhart M, et al. 1-Chlor-2, 2, 2-trifluoraethyl-difluormethylaether und Verfahren zu dessen Herstellung. DE 1814962, 1968, 08 28；[3] 美国药典. 23版：841

## 04106　七氟烷　Sevoflurane　[28523-86-6]

**其它名称**　学名：氟代甲基-2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙醚；Fluoromethy 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl ether

别名：七氟异丙甲醚；Sevofrane

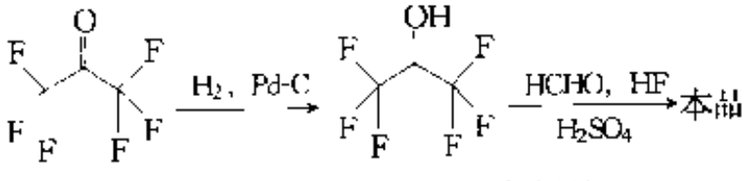
**结构式**　

**分子式**　$C_4H_3F_7O$

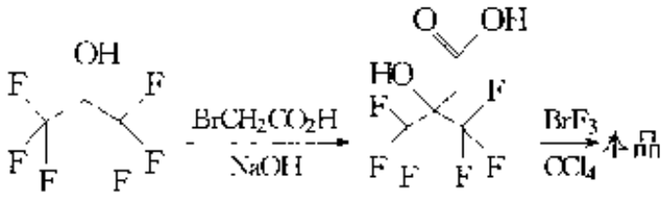
**相对分子质量**　200.06

**性状**　挥发性液体，沸点58.1～58.2℃/100.1kPa；沸点58.5℃/101.3kPa，$d_4^{23}$ 1.505。

**制法**　以六氟丙酮为原料，在钯-炭催化下氢化得六氟异丙醇。六氟异丙醇用甲醛、氟化氢和硫酸反应，即可得七氟烷。




也可先和溴乙酸反应后，再用三氟化溴处理，得七氟烷。




**用途**　吸入麻醉剂，其麻醉效果和恩氟烷大致相同，约为氟烷的一半，诱导时间比恩氟烷和氟烷短，而觉醒时间无大差异。用于全身麻醉。

**生产厂家**　日本丸石制药公司开发，1990 年 1 月上市。

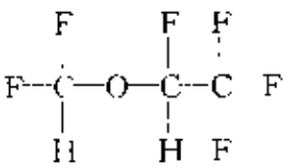
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8621; [2] Coon C L and Simon R L. Method of synthesizing fluoromethylhexafluoroisopropyl ether. US 4250334, 1981-02-10

## 04107　地氟烷　Desflurane　[57041-67-5]

**其它名称**　学名：2-(二氟甲氧基)-1,1,1,2-四氟乙烷；2-(Difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane

别名：去氟烷；Suprane

**结构式**

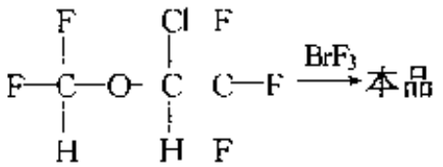



**分子式**　$C_3H_2F_6O$

**相对分子质量**　168.04

**性状**　挥发性液体，沸点 23.5℃。$d$ 1.44。

**制法**　异氟烷和三氟化溴在室温反应过夜，得到地氟烷，收率 62%。




**用途**　吸入性麻醉剂，其诱导和苏醒快，而麻醉效力比其它卤化剂低。用于麻醉。

**生产厂家**　Anaquest 公司开发，1992 年上市。

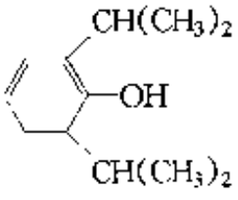
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2965;　[2] Terrell R C. Anesthetic composition and method of using the same. US 4762856, 1988-08-09

## 04108　丙泊酚　Propofol　[2078-54-8]

**其它名称**　学名：2,6-二异丙基苯酚；2,6-Diisopropylphenol

别名：普鲁泊福；双异丙酚；普罗弗尔；Disoprofol; ICI-35868; Diprivan; Disoprivan; Rapinovet

**结构式**

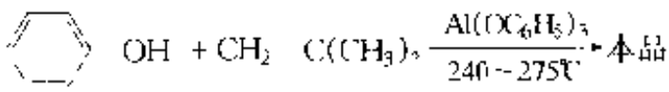



**分子式**　$C_{12}H_{18}O$

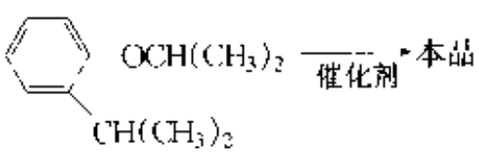
**相对分子质量**　178.27

**性状**　熔点 19℃、沸点 136℃/4.00kPa，沸点 126℃/2.27kPa。$n_D^{20}$ 1.5134，$n_D^{25}$ 1.5111，$d_{20}$ 0.955。

**制法**　方法 1：用异丁烯为原料，在三苯氧基铝催化下，对苯酚进行烷基化反应，可得内泊酚。



方法 2：由邻异丙基苯基异丙基醚在卤化铝、三氧化二铝、含铝碱性阳离子树脂等催化下，于 75～175℃加热，异构化为内泊酚。



**用途**　短效静脉麻醉药，麻醉作用与硫喷妥钠相似，但作用要强约 1.8 倍。作用迅速，维持时间短。诱导效果好，作用平稳，无兴奋现象，又可通过静脉滴注或多次使用来控制麻醉深度，无显著蓄积，病人苏醒后头脑清楚，能迅速恢复。用于诱导麻醉和维持麻醉。

**生产厂家**　Stuart 开发，1986 年在英国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8020; [2] Firth B E and Rosen T J. Preparation of ortho-alkylated phenols. US 4447657, 1984-05-08; [3] Firth B E and Rosen T J. Preparation of 2-*t*-butyl-4-alkoxy- and 4 hydroxyphenols. US 4465871, 1984-08-14; [4] Firth B E and Rosen T J. Preparation of ortho-alkylated phenols. US 4538008, 1985-08-27

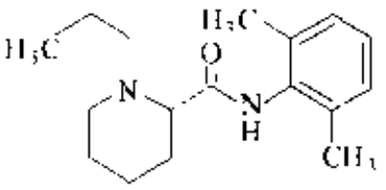
## 第二节　局部麻醉药

局部麻醉药，简称局麻药。作用于神经末梢及神经干，能选择性地并暂时地阻断神经冲动的传导，使局部的感觉（如痛觉）消失。按化学结构分类，局麻药可分为酯类和酰胺类。酯类局麻药为芳羧酸和氨基醇所成的酯，芳羧酸为有取代或无取代的苯甲酸，氨基醇为氨基乙醇或氨基丙醇的衍生物。酰胺类局麻药可以是由芳胺和羧酸所成的酰胺，也可以是由芳羧酸和胺所成的酰胺。临床药物以前者为多。酰胺类局麻药因酰胺键较酯键难水解，故其麻醉作用比酯类局麻药持久。

### 04211　罗哌卡因　Ropivacaine　[84057-95-4]

**其它名称**　学名：(*S*)-*N*-(2,6-二甲基苯基)-1-丙基-2-哌啶羧酰胺；(*S*)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-1-propyl-2-piperidinecarboxamide

别名：那若平；LEA-103；Naropin

**结构式**　

**分子式**　$C_{17}H_{26}N_2O$

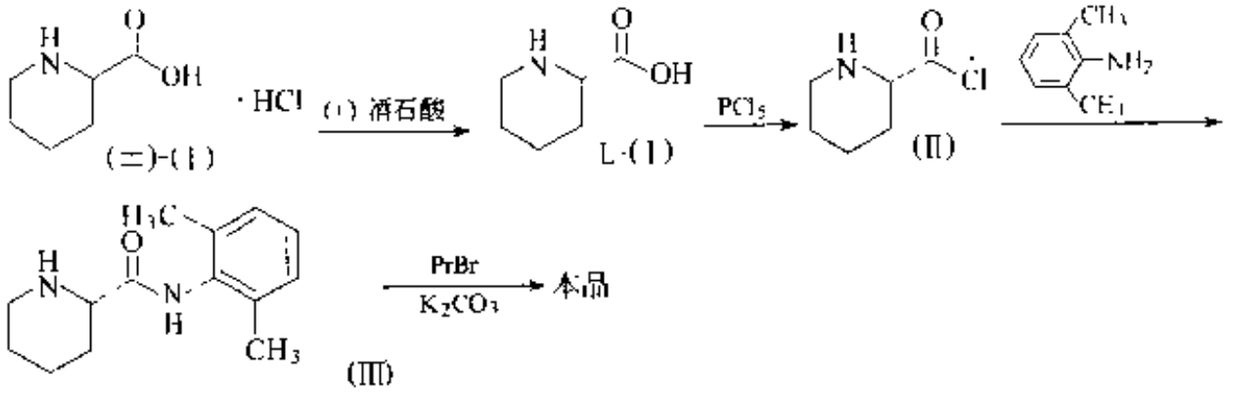
**相对分子质量**　274.41

**性状**　从甲苯结晶，熔点 144 - 146℃。 $[\alpha]_D^{23}$ 82.0°（C = 2，甲醇）. pKa 8.16。分配系数（1-辛醇/pH 值 7.4 的缓冲水溶液）：115.0.

单盐酸罗哌卡因（Ropivacaine Monohydrochloride）：$C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl$。[98717-15-8]　从异丙醇结晶，熔点 260－262℃。$[\alpha]_D^{23}$ －6.6°（C－2，水）.

单盐酸罗哌卡因单水合物（Ropivacaine Monohydrochloride Monohydrate）：$C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$。[132112-35-7]。从丙酮-水结晶，熔点 269.5－270.6℃，$[\alpha]_D^{20}$ 7.28°（C＝2，水）

**制法**　哌啶酸盐（Ⅰ）通过(＋)-酒石酸拆分，得到 L-哌啶酸[L-(Ⅰ)]，然后用五氯化磷转化为酰氯（Ⅱ），再和2,6-二甲基苯胺缩合得到化合物（Ⅲ）。最后在碳酸钾作用下，用溴丙烷烷基化，得到罗哌卡因。




**用途**　氨基酰胺类局部麻醉药。用于外科、产程和手术后镇痛。

**生产厂家**　美国 Astra 公司开发，已在包括瑞士、澳大利亚和美国等国家上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8417; [2] Thuresson A F and Bovin C. L-N-*n*-propylpipecolic acid-2, 6-xylidide and method for preparaing the same. WO 8500599, 1985-02-14

## 第三节　肌肉松弛药

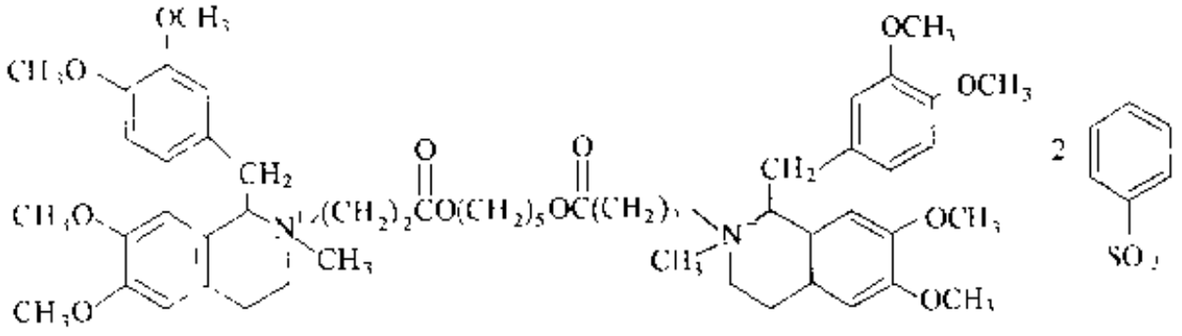
肌肉松弛药，又称骨骼肌松弛药或肌松药。作用于神经肌肉接头处，可使骨骼肌完全松弛。在手术前注射适量的肌肉松弛药，可减小全麻药的用量，是麻醉药的重要辅助用药。如按作用的机制分类，肌肉松弛药可分为去极化型肌肉松弛药和非去极化型肌肉松弛药；而按来源来分，又可分为生物碱类肌肉松弛药和合成肌肉松弛药。

## 04308　苯磺阿曲库铵　Atracurium Besilate　[64228-81-5]

**其它名称**　学名：2,2′-[1,5-戊二基双[氧(3-氧-3,1-丙二基)]]双[1-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-2-甲基异喹啉铵]二苯磺酸盐；2,2′-[1,5-Pentanediylbis[oxy(3-oxo-3,1-propanediyl)]]bis[1-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium] dibenzenesulfonate

别名：苯磺酸阿曲库铵；阿曲库铵苯磺酸盐；卡肌宁；安托肌松；安特寇林；阿曲可宁；Atracurium Besylate；BW-33A；Wellcome 33-A-74；Tracrium；Cisatracurium Besylate；51W89；Nimbex

**结构式**



**分子式**　$C_{65}H_{86}N_2O_{18}S_2$　　**相对分子质量**　1243.50

**性状**　类白色粉末，熔点 85～90℃。在 60℃软化。

1*R*-*cis*，1*R*′-*cis* 型（Cisatracurium Besylate）：[96946-42-8]。白色固体。

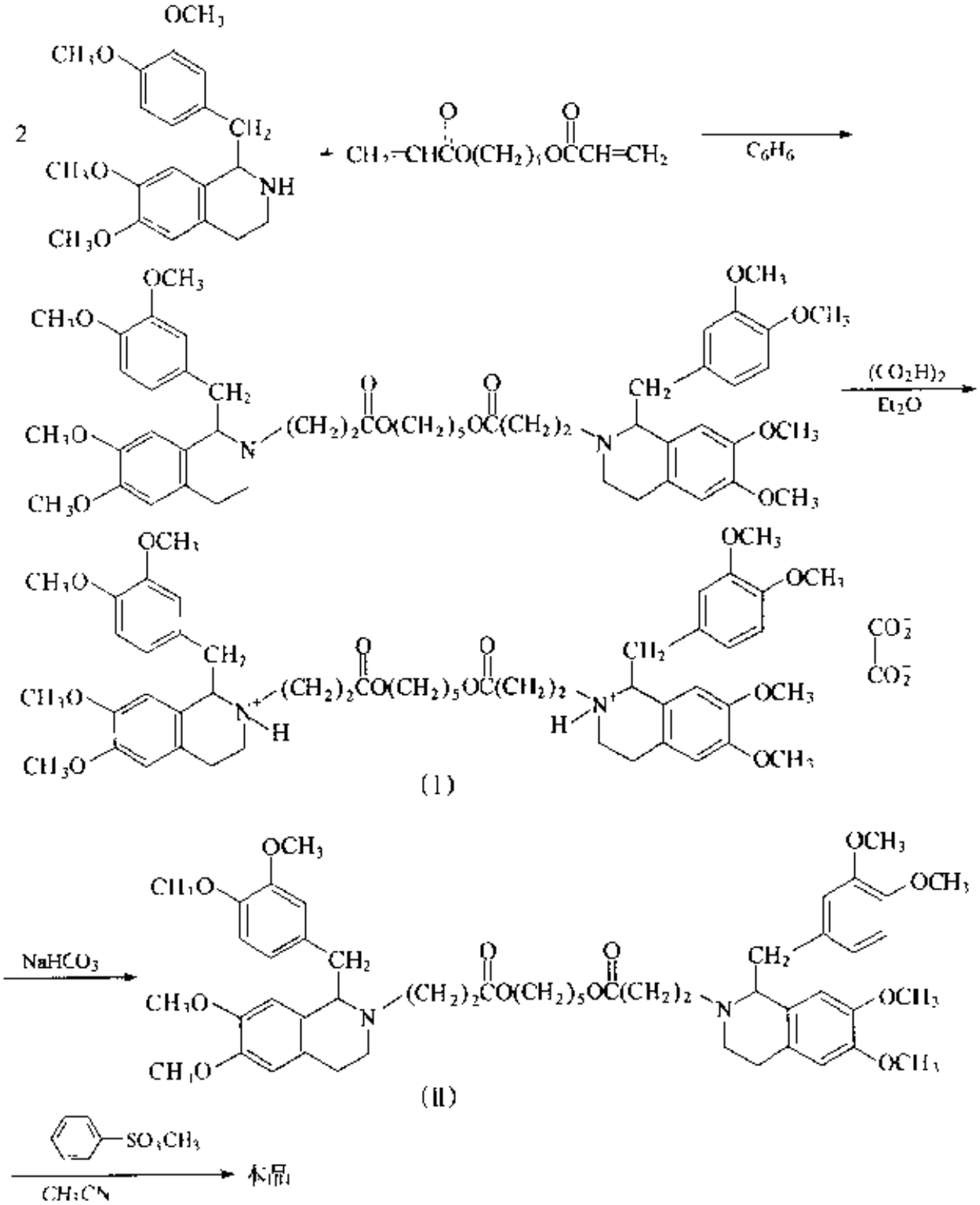
**制法**　0.1mol 的1,5-戊二醇、0.2mol 的三乙胺和 0.1g 的1,2,3-苯三酚溶于 100ml 无水苯中，在剧烈搅拌下，于 0.5h 内加入 0.2mol 丙烯酰氯溶于 60ml 无水苯中的溶液。再加入约 100ml 无水苯和 10ml 三乙胺，然后在 50℃下搅拌 0.5h。过滤除去三乙胺盐酸盐，减压除去溶剂。剩余的黄色油状物在痕量对甲氧基苯酚存在下，避光进行蒸馏，收集 90～95℃/1.33Pa 的馏分，得1,5-亚戊基二丙烯酸酯，收率 61%。

$$2CH_2{=}CHCOCl + HO(CH_2)_5OH \xrightarrow[C_6H_6]{Et_3N} CH_2{=}CHCO(CH_2)_5OCCH{=}CH_2$$

4.43g 四氢罂粟碱和 1.30g 上述得到的1,5-亚戊基二丙烯酸酯溶于 15ml 无水苯，避光搅拌回流 48h。减压移去溶剂，剩余的暗红色油状物溶于 10ml 氯仿，加入约 400ml 乙醚，再加入约 500ml 饱和草酸的乙醚溶液，得到絮状的白色沉淀。过滤，用乙醚洗，干燥。用乙醇重结晶 2 次，得 3.5g 白色粉末状的化合物（Ⅰ），收率 51%，熔点 117～121℃。

化合物（Ⅰ）溶于碳酸氢钠水溶液，用甲苯提取。提取液浓缩后，得无色粘稠液体，此为化合物（Ⅱ）。

0.5g 干燥的化合物（Ⅱ）溶于 8ml 光谱纯的乙腈，加入苯磺酸甲酯，在室温下反应 22h。在剧烈搅拌下，把该溶液滴加到约 450ml 干燥乙醚中。过滤收集形成的絮状白色沉淀，用干燥乙醚洗，在五氧化二磷存在下，于 50℃ 真空干燥，得类白色的苯磺阿曲库铵粉末，熔点 85～90℃。




**用途**　非去极化肌肉松弛药，效力为筒箭毒碱的 2.5 倍，但作用持续时间较短。用于各种外科手术，尤其是气管插管、剖腹产。

**生产厂家**　英国 Glaxo wellcome 开发，1996 年在英国上市。

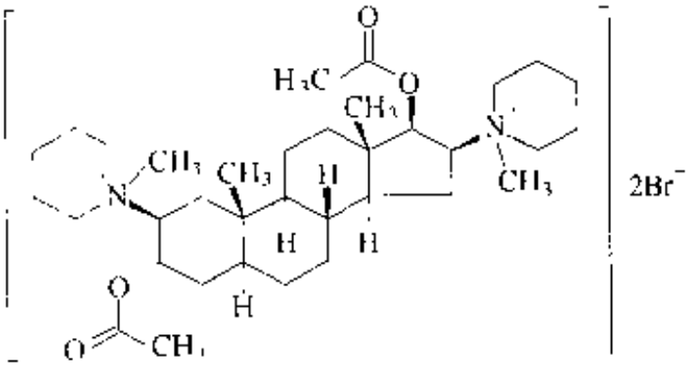
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 900; [2] Stenlake J B, Waigh R D, Dewar G H, et al. Quarternary ammonium compounds. US 4179507, 1979-12-18; [3] Hill D A and Turner G L. Neuromuscular blocking agents. WO 9200965, 1992-01-23

## 04309　泮库溴铵　Pancuronium Bromide　[15500-66-0]

**其它名称**　学名：1,1′-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-双(乙酰氧基)雄甾烷-2,16-亚基]双[1-甲基哌啶鎓]二溴化物；1,1′-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-Bis(acetoxy) androstane-2,16-diyl bis[1-methyl-piperidinium]dibromide

别名：潘库溴铵；潘库罗宁；潘冠罗宁；潘坎郎宁；巴夫龙；巴活朗；双季松龙；潘佛隆；本可松；溴化双哌雄双酯巴夫龙；NA-97；Org-NA-97；Mioblock；Pavulon

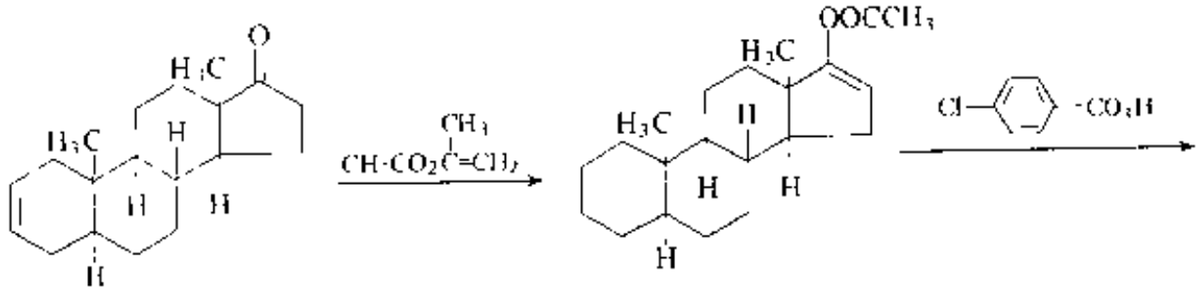
**结构式**



**分子式**　$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$　　**相对分子质量**　732.68

**性状**　白色或类白色结晶或结晶性粉末，微臭，味苦。有吸湿性。1g 溶于 30 份氯仿，1 份水（20℃）。溶于水、乙醇、甲醇、氯仿或二氯甲烷，不溶于乙醚。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：0.047 静脉注射，0.152 腹腔注射，0.167 皮下注射，21.9 口服　急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠，兔子（mg/kg）：0.153，0.016 静脉注射。

**制法**　下列化合物和乙酸异丙烯醇酯反应，进行烯醇酯化，再用对氯过苯甲酸环氧化，氢氧化钾水解，并使其中一个环氧开环成羰基，接着和哌啶反应，硼氢化钠还原，乙酰化，最后和二分子的溴甲烷反应，季铵化成盐得到泮库溴铵。



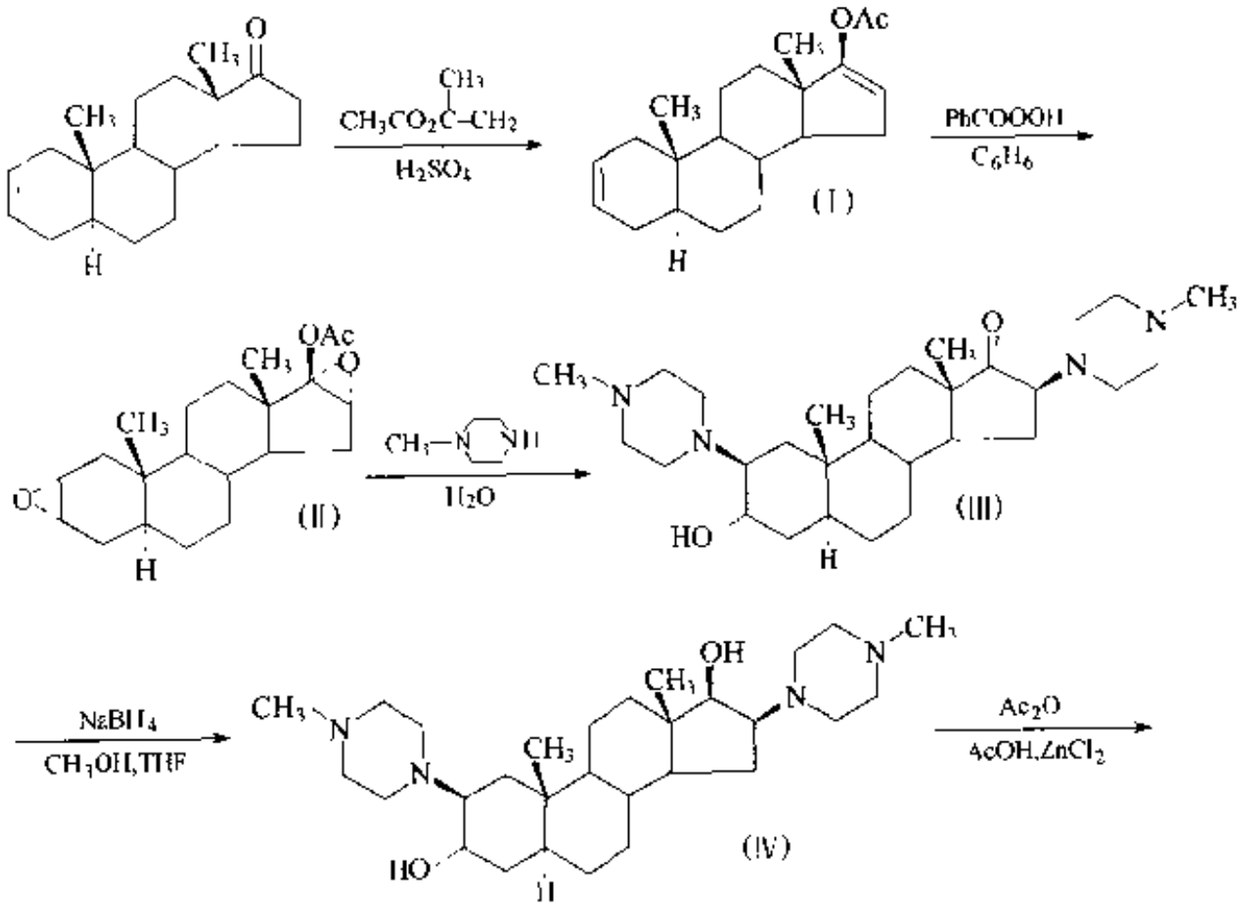
液洗，然后水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩，剩余物用乙醚重结晶，得 80g 化合物（Ⅱ），收率 81%，熔点 182～184℃。

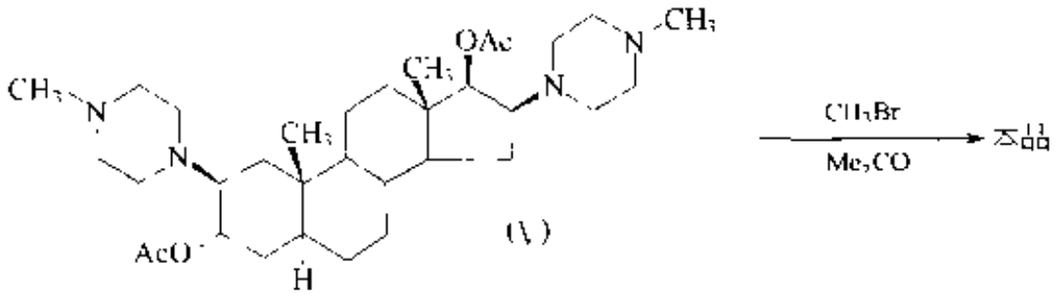
20g 化合物（Ⅱ）溶于 100ml N-甲基哌嗪和 30ml 水的混合液，在氮气中回流 70h。减压蒸出过量的 N-甲基哌嗪，剩余物和 2 倍量的乙腈混合，沸腾回流数分钟。冷至 0℃，过滤析出的白色结晶，真空干燥至恒重，得 19g 化合物（Ⅲ），收率 63%，熔点 199～201℃。

10.6g 化合物（Ⅲ）溶于 50ml 四氢呋喃和 50ml 甲醇的混合液，加入 9g 过量的硼氢化钠，搅拌 6h。减压蒸出溶剂，剩余物溶于氯仿。先用 2% 氢氧化钠溶液洗，然后用水洗。干燥后蒸出溶剂，剩余物用氯仿和丙酮混合液重结晶，得 9.3g 化合物（Ⅳ），收率 91%，熔点 264～267℃。

5.8g 化合物（Ⅳ）溶于 20ml 乙酸酐和 5ml 乙酸的混合液，加入 0.5g 氢化锌，在室温下搅拌 3h。反应液倾入 250ml 水，于 0℃ 放置。过滤出沉淀，溶于乙醚，用水洗至中性。蒸去溶剂，再用正己烷重结晶，得 5g 化合物（Ⅴ），收率 71%，熔点 128～130℃。

37.4g 化合物（Ⅴ）和 16g 溴甲烷溶于 1300ml 丙酮，在室温下保持 30h。过滤析出的结晶，用二氯甲烷和丙酮的混合液来提纯，得 48g 哌库溴铵，收率 92%，熔点 262～264℃（分解）。





最后一步反应如下，4g 化合物（Ⅴ）溶于 40ml 二氯甲烷和 20ml 硝基甲烷的混合液中，加入 9ml 溴甲烷。在压力管中于室温下放置 2d。过滤除去三甲基化的溴化物副产物。滤液用乙醚稀释，过滤形成的固体，用二氯甲烷和乙醚混合液重结晶，得哌库溴铵。

**用途**　非去极化肌肉松弛药，不同的剂量，可产生不同的效果和持续时间　为一安全有效的药物，用于气管插管、横纹肌松弛，还可用于人工呼吸时的一般麻醉。

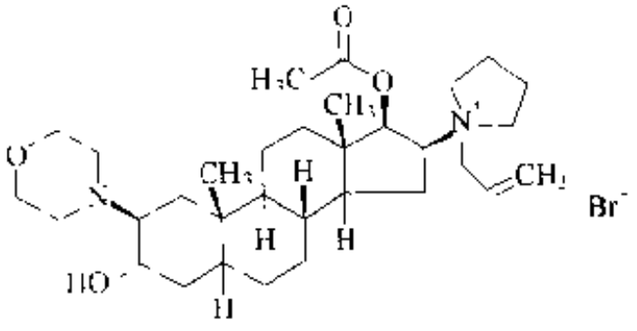
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7612; [2] Tuba Z. Synthesis of 2β, 16β-bis-(4′-dimethyl-1′-piperazino)-3α, 17β-diacetoxy-5α-androstane dibromide and related compounds. Arzneimittel-Forsch, 1980, 30 (2): 342～346

## 04312　罗库溴铵　Rocuronium Bromide　[119302-91-9]

**其它名称**　学名：1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-17-(乙酰氧基)-3-羟基-2-(4-吗啉基)雄甾-16-基]-1-丙烯基吡咯铵溴化物；1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-17-(Acetyloxy)-3-hydroxy-2-(4-morpholinyl)androstan 16-yl]-1-propenylpyrrolidinium bromide

别名：Org-9426; Esmeron; Zemuron

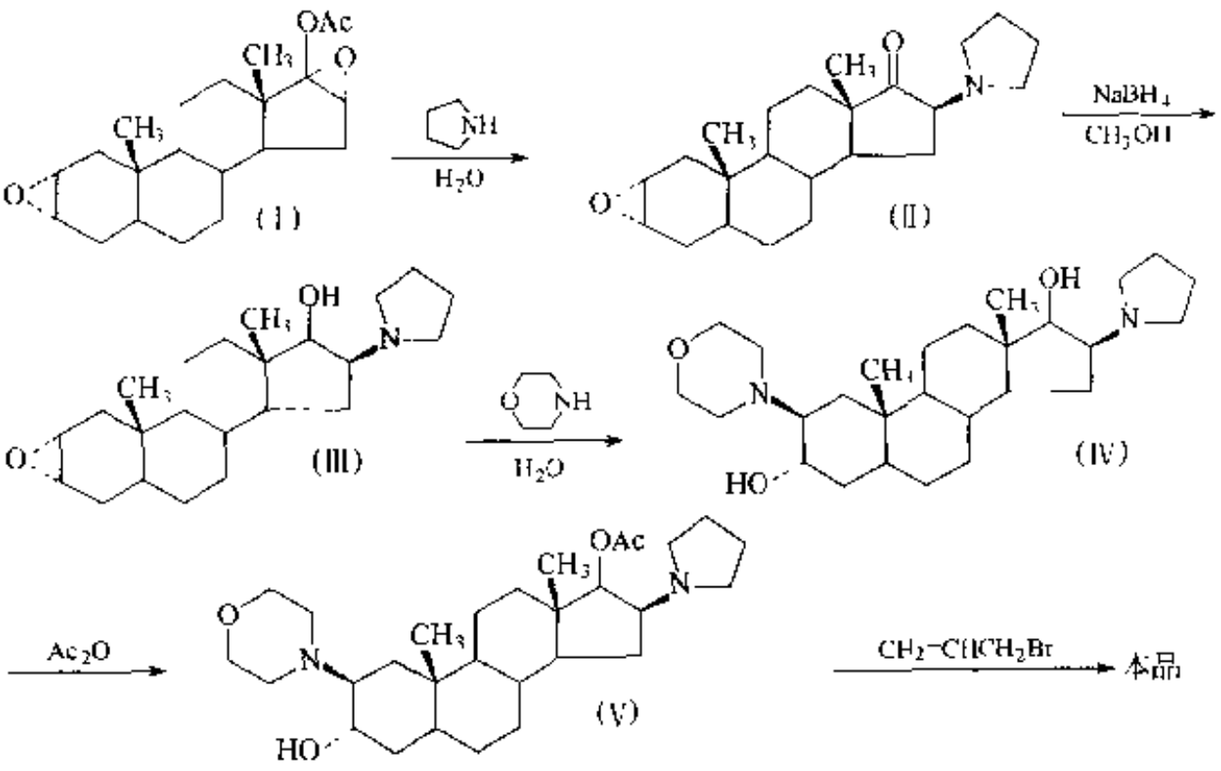
**结构式**



**分子式**　$C_{32}H_{53}BrN_2O_4$　　**相对分子质量**　529.78

**性状**　结晶，熔点 161～169℃。$[\alpha]_D^{20}$ +18.7°（C = 1.03，氯仿）。

**制法**　(2α,3α,5α,16α,17β)-2,3,16,17-二环氧雄甾-17-醇乙酸酯（Ⅰ）和四氢吡咯水溶液回流 1h，得到的 17-酮（Ⅱ）和硼氢化钠，在甲醇中搅拌，还原得到化合物（Ⅲ），和吗啡水溶液回流 3d，得到化合物（Ⅳ）。部分乙酰化，再和烯丙基溴反应，即得产物。




**用途**　肌肉松弛药。非去极化神经肌肉阻断剂。用于住院和门诊患者全身麻醉和常规气管插管时的辅助用药，能使手术和机械换气期间骨骼肌肉松弛。

**生产厂家**　Akzo开发。

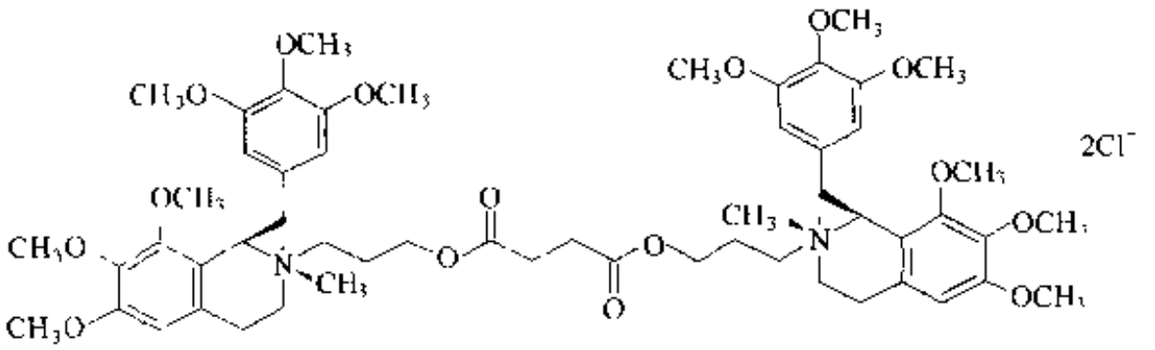
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8407; [2] Sleigh T, Savage D S and Carlyle I C. Novel 2β-morpholino-androstane derivatives. US 4894369, 1990-01-16

## 04313　多库氯铵　Doxacurium Chloride　[106819-53-8]

**其它名称**　学名：二氯化[1α,2β(1′S*,2′R*)]-2,2(-[(1,4-二氧-1,4-丁烷二基)双(氧-3,1-丙二基)]双[1,2,3,4-四氢-6,7,8-三甲氧基-2-甲基-1-[(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基]异喹啉鎓]；[1α,2β(1′S*,2′R*)]-2,2(-[(1,4-Dioxo-1,4-butanediyl)bis(oxy-3,1-propanediyl)]bis[1,2,3,4-tetrahydro-6,7,8-trimethoxy-2-methyl-1-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]isoquinolinium] dichloride

别名：BW-A938U；Nuromax

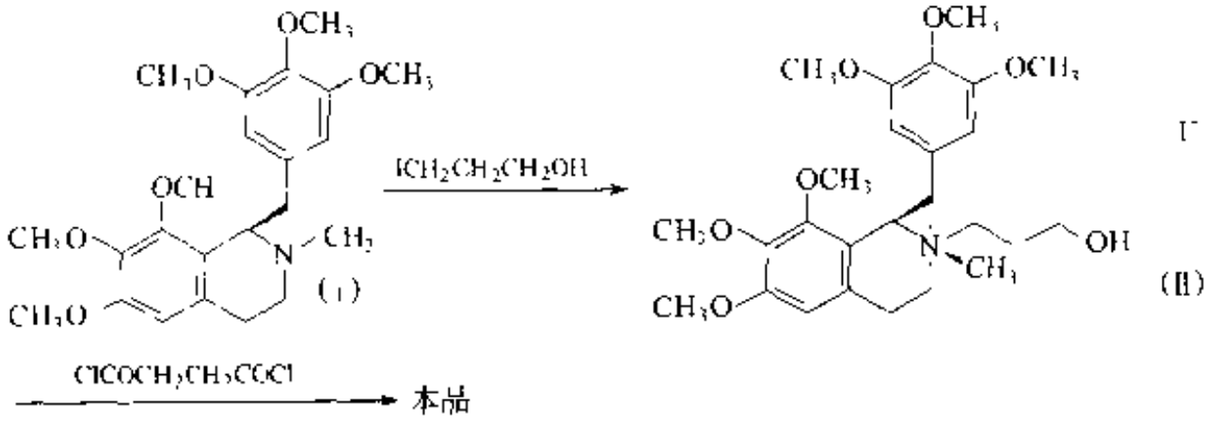
**结构式**



**分子式**　$C_{56}H_{78}Cl_2N_2O_{16}$　　**相对分子质量**　1106.14

**性状**　无定形固体，溶于水。

**制法**　5′,8′-二甲氧基-*N*-甲基罂粟碱（1,5′,8′-Dimethoxylaudanosine）和3-碘丙醇反应，季铵化形成化合物（Ⅱ），再和丁二酰氯反应，即得到多库氯铵。




**用途**　长效非去极化神经肌肉阻滞剂，用于肌肉松弛。

**生产厂家**　美国 Wellcome 公司开发，1991 年上市。

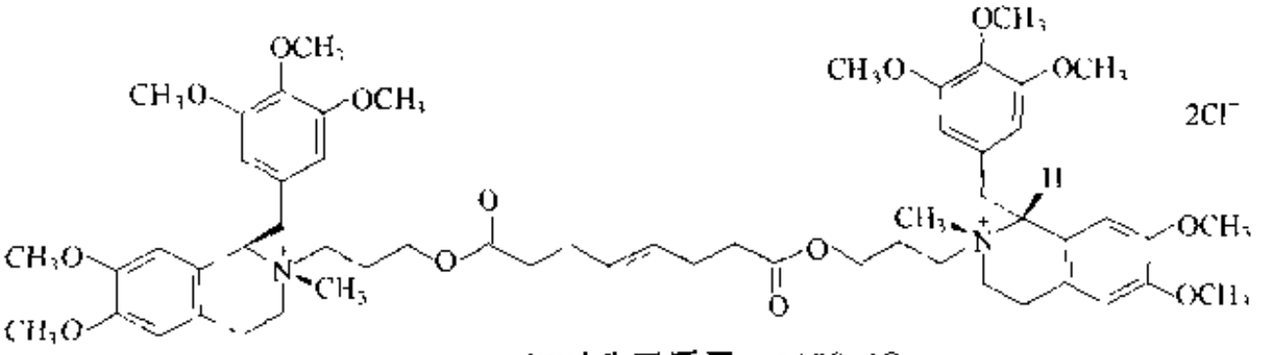
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3487; [2] El-Sayad H A, Swaringen R A Jr and Yeowell D A. Long duration neuromuscular blocking agents. US 4701460, 1987-10-20

## 04314　米库氯铵　Mivacurium Chloride　[106861-44-3]

**其它名称**　学名：(*R*)-1,2,3,4-四氢-2-(3-羟丙基)-6,7-二甲氧基-2-甲基-1-(3,4,5-三甲基苄基)异喹啉氯化物 (*E*)-4-辛烯二羧酸(2:1)；(*R*)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-(3-hydroxypropyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxy-benzyl) isoquinolinium chloride, (*E*)-4-octenedioate(2:1)

别名：BW-B1090U；Mivacron

**结构式**

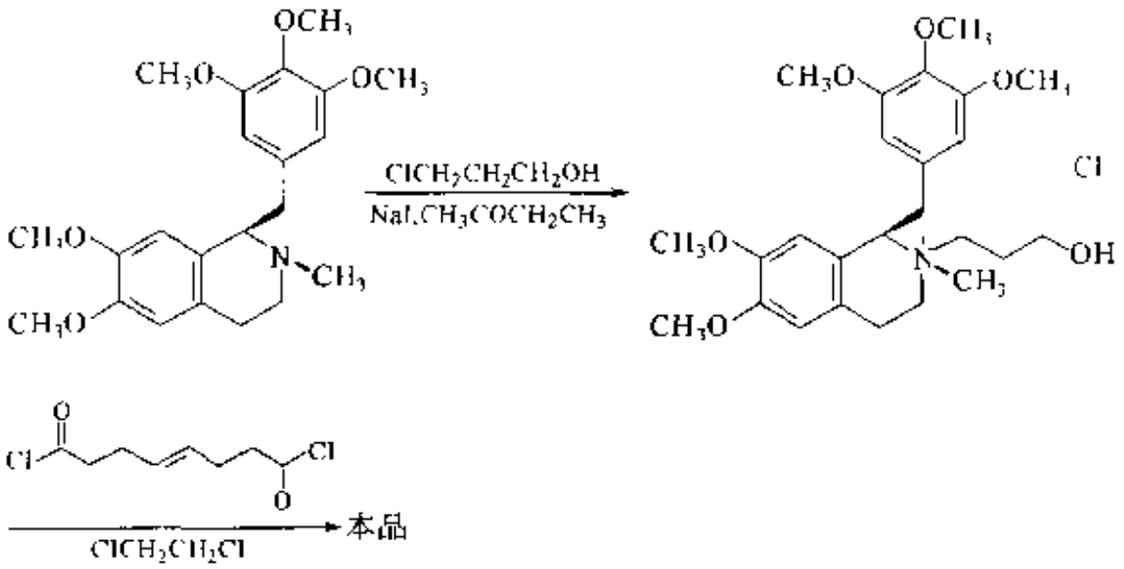



**分子式**　$C_{58}H_{80}Cl_2N_2O_{14}$　　**相对分子质量**　1100.18

**性状**　无定形固体，$[\alpha]_D^{20}$ -62.7°（*C* 1.9，水）。

**制法**　5′,8′-二甲氧基-*N*-甲基罂粟碱和3-氯丙醇，在碘化钠存在下，在2-丁酮

中回流。得到的季铵盐和辛-4-烯二酰氯在二氯乙烷中，于室温下反应，得米库氯铵。




**用途**　短效非极化神经肌肉阻断剂，短效肌肉松弛剂。可用于短期手术过程，可作为松弛骨骼肌和促进气管插管及机械换气时全身麻醉的辅助用药。

**生产厂家**　英国 Wellcome 公司开发，1992 年上市。

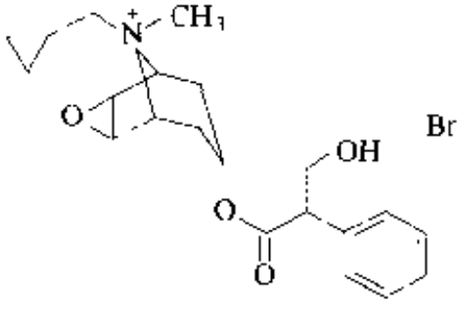
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6305; [2] El-Sayad H A, Yeowell D A and Swaringen R A Jr. Long duration neuromuscular blocking agents, pharmaceutical compositions containing them and processes for their preparation. EP 54309, 1982-06-23; [3] Swaringen R A Jr, El-Sayad H A, Yeowell D A, et al. Novel compounds. US 4761418, 1988-08-02

## 04315　西托溴铵　Cimetropium Bromide　[51598-60-8]

**其它名称**　学名：溴化 *N*-(环丙基甲基)东莨菪碱；*N*-Cyclopropylmethylscopolamine bromide

别名：DA-3177；Alginor

**结构式**

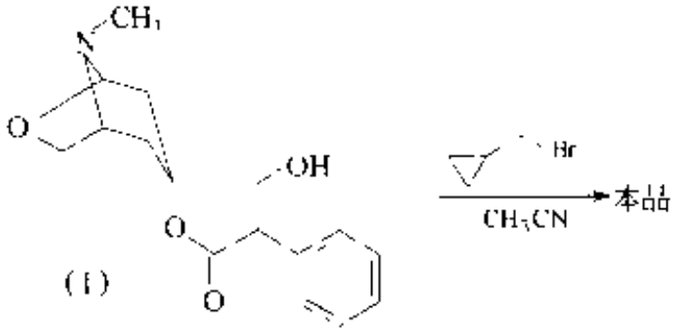



**分子式**　$C_{21}H_{28}BrNO_4$

**相对分子质量**　438.36

**性状**　从乙腈结晶，熔点 174℃。$[\alpha]_D^{20}$ -18.3° (*C*=3)。

**制法**　由化合物(Ⅰ)和环丙基溴甲烷，在乙腈中回流 15～99h，得到西托溴铵。




**用途**　能阻断内脏平滑肌的毒蕈碱型受体，因而有抗毒蕈碱的作用，还有解除平滑肌的痉挛。用于胆石绞痛、肾绞痛、胃肠道痉挛痛、胆道和尿路痉挛痛、痛经、分娩痛等。

**生产厂家**　意大利 Istituto De Angeli S. P. A. 开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2338; [2] Casadio S and Donetti A. Certain N-substituted scopolammonium compounds. US 3853886, 1974-12-10

# 第五章　中枢神经系统用药

这一章的中枢神经系统用药包括解热镇痛药、非甾体消炎药、抗痛风药、镇痛药、精神病治疗药、镇静催眠药、中枢兴奋药（包括脑代谢功能活化剂）、抗震颤麻痹药、抗癫痫药。解热镇痛药和非甾体消炎药有时难以细分，因为这二种药物互有作用，解热镇痛药往往有消炎和抗风湿的作用，而非甾体消炎药一般又有解热镇痛的作用，故有些手册将这二类药物归于一起介绍。这里为了分类方便，将这二类药物分开介绍。

## 第一节　解热镇痛药

解热镇痛药均有解热和镇痛作用，大部分还兼有优良的消炎和抗风湿作用。它们的作用部位一般在外周神经，但也有作用于中枢神经的。它们均是花生四烯酸环氧酶的选择性抑制剂。按其化学结构，解热镇痛药可分为水杨酸类、乙酰苯胺类、吡唑酮类等。

水杨酸类药物是比较古老的药物，但其中的阿司匹林仍是临床上比较优良的解热镇痛和抗风湿病药。之后此类药物的研究，均是在寻找水杨酸的各种衍生物，以减少水杨酸类药物对胃肠道的副作用。

乙酰苯胺类解热镇痛药中，在非那西丁停止使用后，所用的药物为扑热息痛或其衍生物及前体药物。此类药物几无消炎作用，故有时也称非抗炎解热镇痛药。

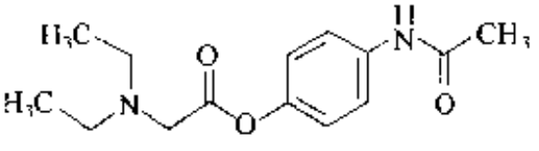
吡唑酮类解热镇痛药可分为 5-吡唑酮类和3,5-吡唑二酮类。5-吡唑酮类药物，如安替比林、氨基比林及安乃近等。这类药物有良好的解热镇痛和消炎抗风湿作用，但由于对造血系统的副作用过大，使其使用受到限制。特别是安乃近，在欧美国家已基本禁止使用。3,5-吡唑二酮类药物，主要是保泰松及其衍生物，也有较好的消炎抗风湿作用，但副作用也较大。

### 05109　丙帕他莫　Propacetamol　[66532-85-2]

**其它名称**　学名：*N*,*N*-二乙甘氨酸 4-(乙酰胺基)苯酯；*N*,*N*-Diethylglycine 4-(acetylamino)phenyl ester

别名：UP-34101；Pro-Dafalgan

**结构式**



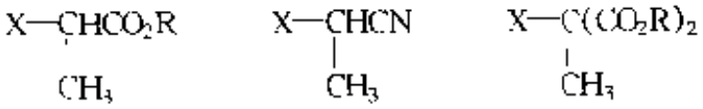
**分子式**　$C_{14}H_{20}N_2O_3$

**相对分子质量**　264.32

药物。

吲哚乙酸类，包括吲哚乙酸衍生物及其类似物，如舒林酸等。邻氨基苯甲酸类、甲灭酸类，主要用于治疗类风湿性关节炎，但这类药物的副作用较多，应用渐少。芳基烷酸类有芳基乙酸类和芳基丙酸类，吲哚乙酸类也可归类于芳基乙酸类。

芳基丙酸类非甾体消炎药，是近年来发展较快、进展较大的一类药物。此类药物在制备上的关键是如何在芳环上引入丙酸基（即 α-甲基乙酸基），文献报道的方法也很多。这些方法大致可以分为二大类，一类是直接引入法，在引入芳环前，引入的侧链已具有丙酸的结构。如



其中 X 可以是磺酰氧基、卤素或氢等。通过直接对芳环进行酰化反应，或者对芳环上的取代基如卤素进行亲核取代反应，即可引入所需的丙酸基。另一类是间接引入法，芳环的侧链上已有烷基或酰基取代基，通过各种反应，将其转化为α-甲基乙酸基。间接引入法又可分为 3 小类：(1) α-甲基的直接引入，在芳环已有乙酸酯、乙腈或丙二酸酯的侧链，通过直接甲基化，即可引入 α-甲基；(2) 羧基碳的引入，如芳环上已有乙酰基，通过和氢氰酸的加成引入氰基，再转化为羧基；又如芳环上已有乙烯基，通过和一氧化碳进行羰基化引入羰基，再转化为羧基，等等；(3) 重排法，如芳环已有乙酰基，通过缩水甘油酯法得到 α-甲基乙酸基，又如芳环上已有丙酰基，重排形成 α-甲基乙酸基等。

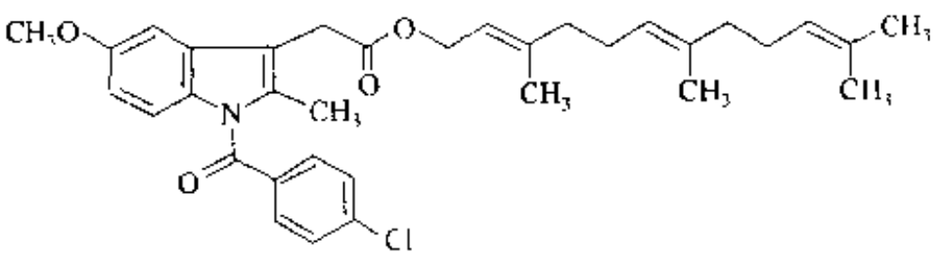
噻嗪类非甾体消炎药，指 oxicam 类药物，如吡罗昔康等。此类药物有可逆的环氧酶抑制作用，半衰期长，均有长效作用。

## 05203　吲哚美辛法呢酯　Indomethacin Farnesil　[85801-02-1]

**其它名称**　学名：1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1-吲哚-3-乙酸 3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯酯；1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1-indole-3-acetic acid 3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecanetriene ester

别名：消炎痛法呢酯；Infrec

**结构式**

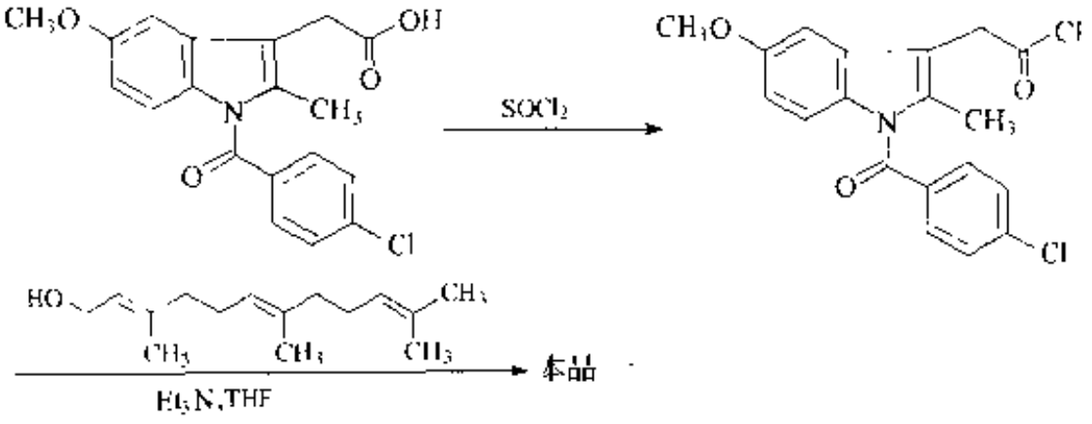


**分子式**　$C_{34}H_{40}ClNO_4$　　**相对分子质量**　562.14

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠，狗（mg/kg）：6800～7800，1680～2000，

>3000口服

**制法**　12g吲哚美辛用二氯亚砜氯化后，得其酰氯化合物。该酰氯化合物和7.6g 3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯醇，在四氢呋喃溶液中，三乙胺存在下，于室温下反应1h，得到14g吲哚美辛法呢酯。




**用途**　新型非甾体抗炎止痛药，能良好地分布于炎性组织。适用于类风湿性关节炎、骨关节炎、腰痛、肱肩胛关节周围炎及颈肩臂综合征。

**生产厂家**　日本卫材公司（Eisai Co., Ltd.）开发，1991年上市。

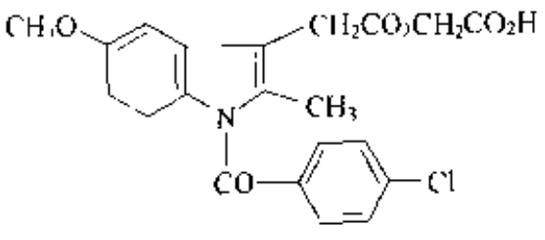
**参考资料**　[1] Yamatsu I, Shinya I, Inar Y, et al. Polyprenylverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten. DE 3226687, 1983-10-02；[2] 董微红节译．抗炎镇痛药消炎痛法呢酯．国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993,14(2):111－113；[3] Yamatsu I, Abe S, Inai Y, et al. Polyprenyl esters of acemethacins and anti-inflammatory method of use thereof. US 4455316. 1984-06-19

## 05204　阿西美辛　Acemetacin　[53164-05-9]

**其它名称**　学名：1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1*H*-吲哚-3-乙酸羧甲酯；1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetic acid carboxymethyl ester

别名：消炎痛醋酯；Rantudil；BAY f4975；TVX-1322；Acemix；Emflex；Rheumbis；Solart

**结构式**



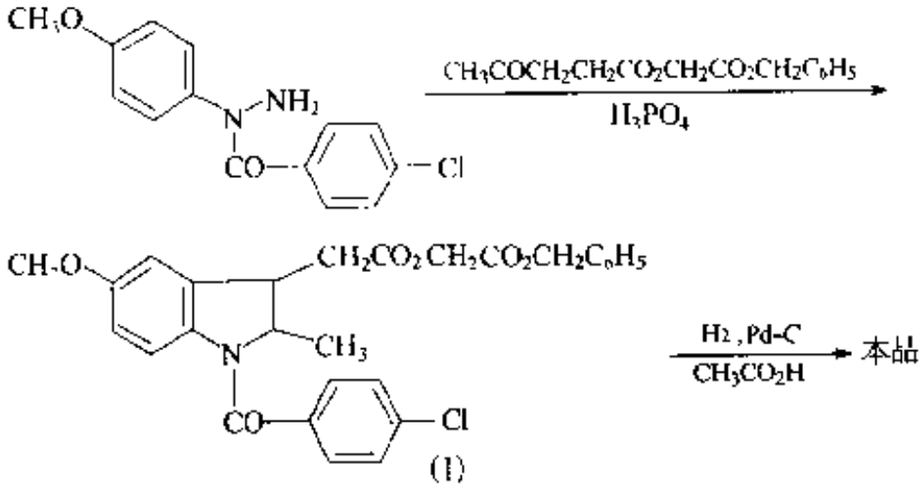

**分子式**　$C_{21}H_{18}ClNO_6$

**相对分子质量**　415.83

**性状**　从石油醚得淡黄色细微结晶，熔点150～153℃。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：55.5，18.42，24.2，30.1口服；34.1，51.1，38.1，28.3静脉注射。

**制法**　方法1：以在吲哚美辛的合成中得到的*N*-(4-甲氧基苯基)-4-氯苯甲酰肼

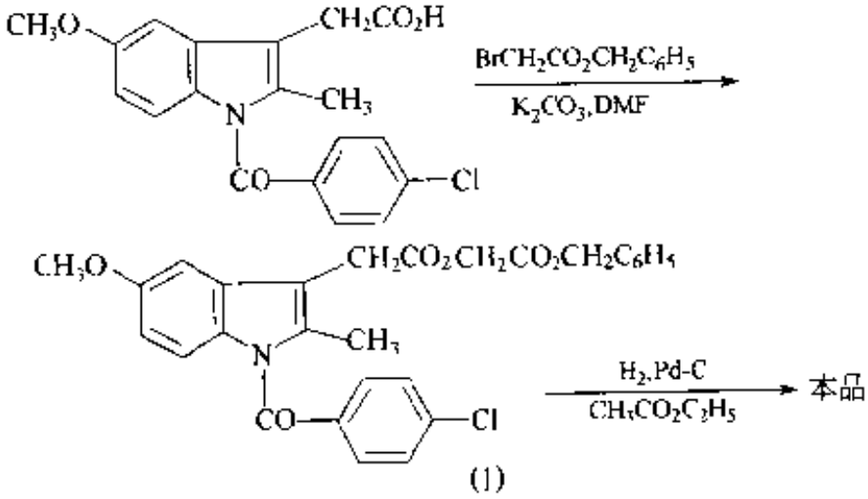
为原料，和（3-乙酰基丙酰氧基）乙酸苄酯（其制备见方法 3）环合，得到[1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1*H*-吲哚-3-乙酰氧基]乙酸苄酯（Ⅰ）。得到的苄酯（Ⅰ）溶于冰醋酸中，在室温下在钯-炭催化剂上进行加氢，当氢吸收停止后，过滤去催化剂，滤液减压浓缩，残液加入石油醚中重结晶，得阿西美辛精品，熔点 149.5～150.5℃，收率 93%。




方法 2：以吲哚美新为原料。

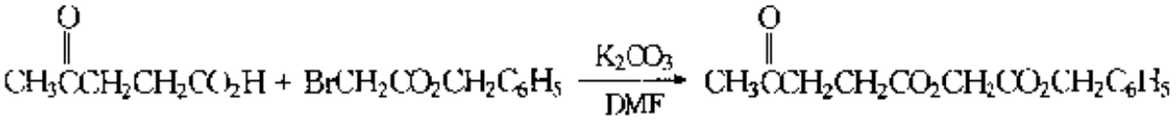
在搅拌下，将180g(0.503mol)吲哚美新溶于 900ml 无水二甲基甲酰胺，加入 35g(0.253mol)磨细和干燥的碳酸钾，在 50℃下搅拌 45min。在 15min 中，滴入 128g(0.56mol)溴乙酸苄酯，在 50℃下搅拌 3h。过滤，滤液浓缩，剩余物溶于氯仿，用水洗至中性，无水硫酸钠干燥。浓缩，异丙醚-乙酸乙酯重结晶，得 228g 化合物（Ⅰ），收率 89.5%，熔点96℃。

60g(0.12mol)化合物（Ⅰ）溶于 700ml 乙酸乙酯，加入 6g5% 钯-炭催化剂，在 40℃下氢化 1h，吸收约 2.921L 氢气（20℃）。过滤，浓缩，往剩余物加入石油醚（40～60℃），使结晶完全，并在冰箱中放置 12h。过滤，先空气中干燥，后真空干燥，得 46g 阿西美辛，收率 93%，熔点 150～153℃。



方法 3：以对甲氧基苯肼和（3-乙酰基丙酰氧基）乙酸苄酯为原料。

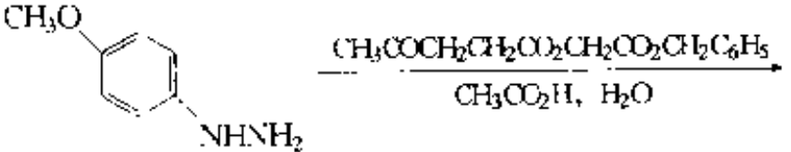
（3-乙酰基丙酰氧基）乙酸苄酯的制备。93.5g(0.68mol)干燥碳酸钾悬浮于650ml 无水二甲基甲酰胺，加热至 40℃，在 70min 内滴入116.1g(1.0mol)3-乙酰基丙酸。加毕，冷至 30℃，加入229.1g(1.0mol)2-溴乙酸苄酯。在 50℃下反应 4h。过滤除去无机盐，用甲苯提取。提取液浓缩，剩余物溶于 400ml 二氯甲烷，水洗至中性，无水硫酸钠干燥。浓缩，剩余物溶于 1000ml 异丙醚，加入冷至 −25℃的 1500ml 石油醚（40～60℃），于 −15℃下放置 1h。过滤，在 22℃下真空干燥，得 235g（3-乙酰基丙酰氧基）乙酸苄酯，收率 89%，熔点 31.5～32.5℃，沸点 176～178℃/1.20kPa。



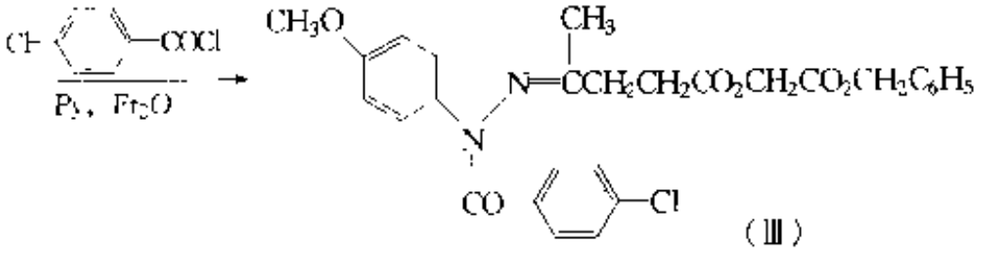
26.3g(0.19mol)对甲氧基苯肼溶于 125ml 冰乙酸和 450ml 水，在搅拌下，滴入50g(0.19mol)(3-乙酰基丙酰氧基）乙酸苄酯，再搅拌 1h。用甲苯提取，提取液水洗至中性，干燥，浓缩，得 75.5g 棕色油状的化合物（Ⅱ），直接用于下列反应。

将化合物（Ⅱ）直接溶于 125ml 无水吡啶，加入 500ml 无水乙醚，再在 0℃加入 43.5g 对氯苯甲酰氯在 250ml 无水乙醚的溶液，在氮气保护下回流 2h。冷却、水洗至中性，干燥，浓缩，得 95g 化合物（Ⅲ）的粗品。无需提纯，直接用于下步反应。

将化合物（Ⅲ）直接溶于 380ml 乙酸，在 80℃下加热 5min。减压浓缩，剩余物溶于氯仿，用碳酸氢钠溶液洗，并水洗至中性。用氧化铝层析，氯仿洗脱。浓缩后用乙醚重结晶，得 10.6g 化合物（Ⅰ）。从对甲氧基苯肼计，收率 11%。化合物（Ⅰ）再如方法 2 还原为阿西美辛。



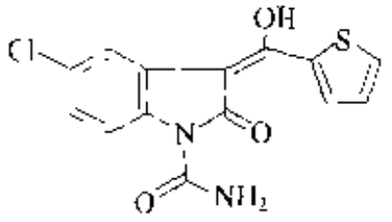
（Ⅱ）



（Ⅲ）

别名：CP66248，CP-66248-2

**结构式**



**分子式**　$C_{14}H_9ClN_2O_3S$

**相对分子质量**　320.76

**性状**　从乙酸得蓬松而黄色的结晶，熔点 230℃（分解）。

替尼达普钠(Tenidap Sodium)：$C_{14}H_8ClN_2NaO_3S$。[119784-94-0]。从甲醇-异丙醇结晶，熔点 237～238℃。

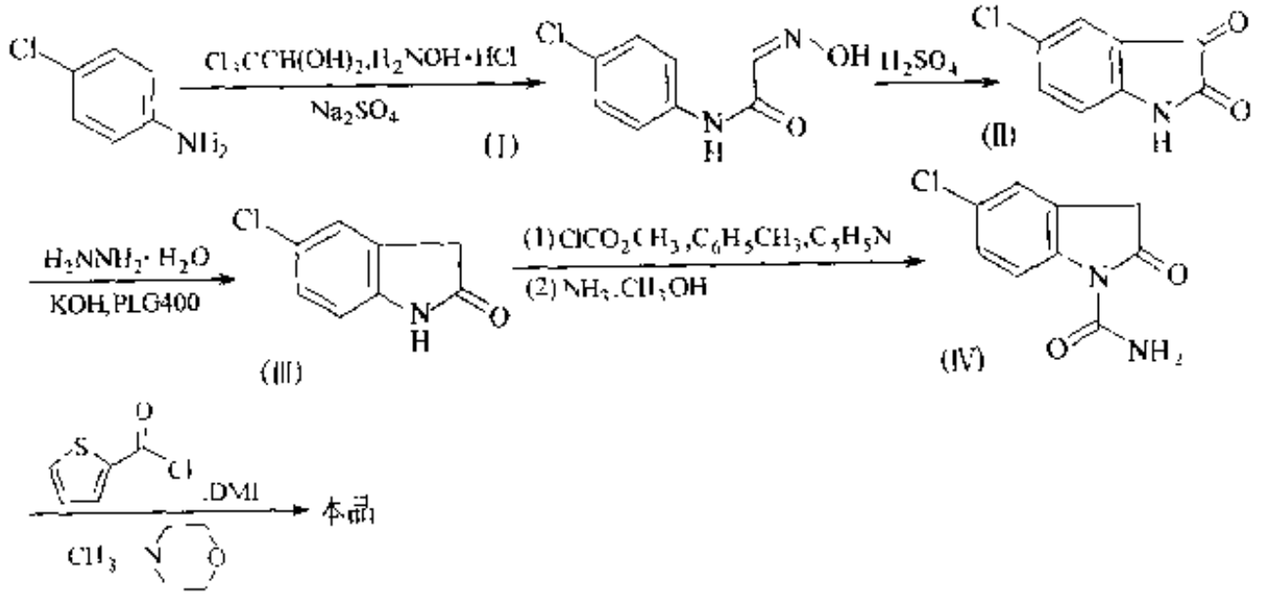
**制法**　水合氯醛、水、无水硫酸钠和对氯苯胺混合，溶于 3mol/L 盐酸及 20% 盐酸羟胺溶液，逐渐加热至沸。冷至室温，滤集固体，无水乙醇重结晶，得化合物（Ⅰ），收率 95.5%。

在 50℃，化合物（Ⅰ）缓慢溶于浓硫酸，保持温度为 60～70℃。升至 80℃保温。冷至 30℃，倾入水中水解。滤集固体，冷水洗至中性，100℃烘干，得化合物（Ⅱ），收率 93.6%。

化合物（Ⅱ）、氢氧化钾、聚乙二醇 400 和 80% 水合肼混合，缓慢升至 110℃，并保温。蒸尽水，升至 180℃，保温至无氮气放出。冷至室温，用 10% 盐酸调至 pH 值 1，用乙醚提取。提取液干燥，过滤，浓缩，空气中干燥得化合物（Ⅲ），收率 63.8%。

化合物（Ⅲ）、甲苯和吡啶混合，在室温下滴加氯甲酸甲酯。加毕，搅拌。通氮气赶出剩余的氯甲酸甲酯，减压回收甲苯。残物水洗，过滤得固体。加入甲醇，通氨气，在 30～38℃反应。减压蒸出甲醇，加乙醇重结晶，得白色晶体的化合物（Ⅳ），收率 79.8%。

化合物（Ⅳ）、二甲基甲酰胺和 *N*-甲基吗啉混合，缓慢滴加噻吩甲酰氯的二



甲基甲酰胺溶液。加毕，搅拌。浓缩，残物水洗，再5%碳酸氢钠溶液洗。过滤，用丙酮重结晶，得白色结晶的替尼达普，收率85%，熔点223～224℃（分解）。

**用途**　非甾体消炎药。为环氧酶和脂氧酶的良好抑制剂。用于类风湿性关节炎的治疗。

**生产厂家**　Pfizer开发。

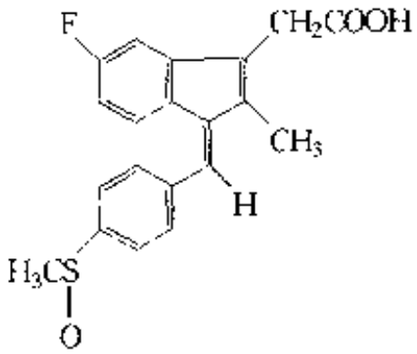
**参考资料**　[1] 申永存，邹淑静，陈国松．消炎药替尼达普合成工艺研究．中国医药工业杂志，1997,28(5):199～201；[2] Merck Index 12th：9290；[3] Blaskq G，Lukacs G，RenerJ，et al. Process for the preparation of tenidap. WO 9736895，1997-10-09

## 05206　舒林酸　Sulindac　[38194-50-2]

**其它名称**　学名：(*Z*)-5-氟-2-甲基-1-[[4-(甲亚磺酰基)苯基]亚甲基]-1*H*-茚-3-乙酸；(*Z*)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[4-(methylsulfinyl)phenyl]methylene]-1*H*-indene-3-acetic acid

别名：硫茚酸；苏灵大；Arthrocine；Arthrobid；Artribid；Citireuma；Clinoril；Imbaral；MK－231；Aflodac；Algocetil；Clisundac；Reumofil；Sudac；Sulinol；Slureuma

**结构式**

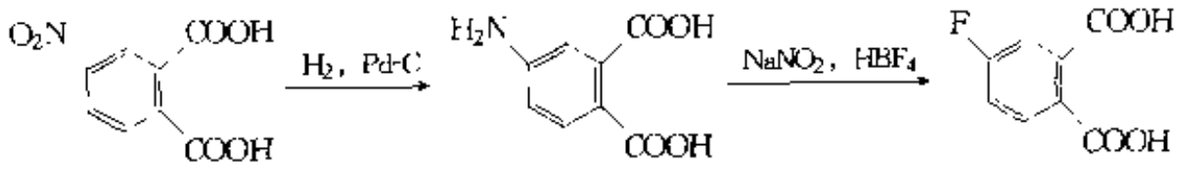


**分子式**　$C_{20}H_{17}FO_3S$

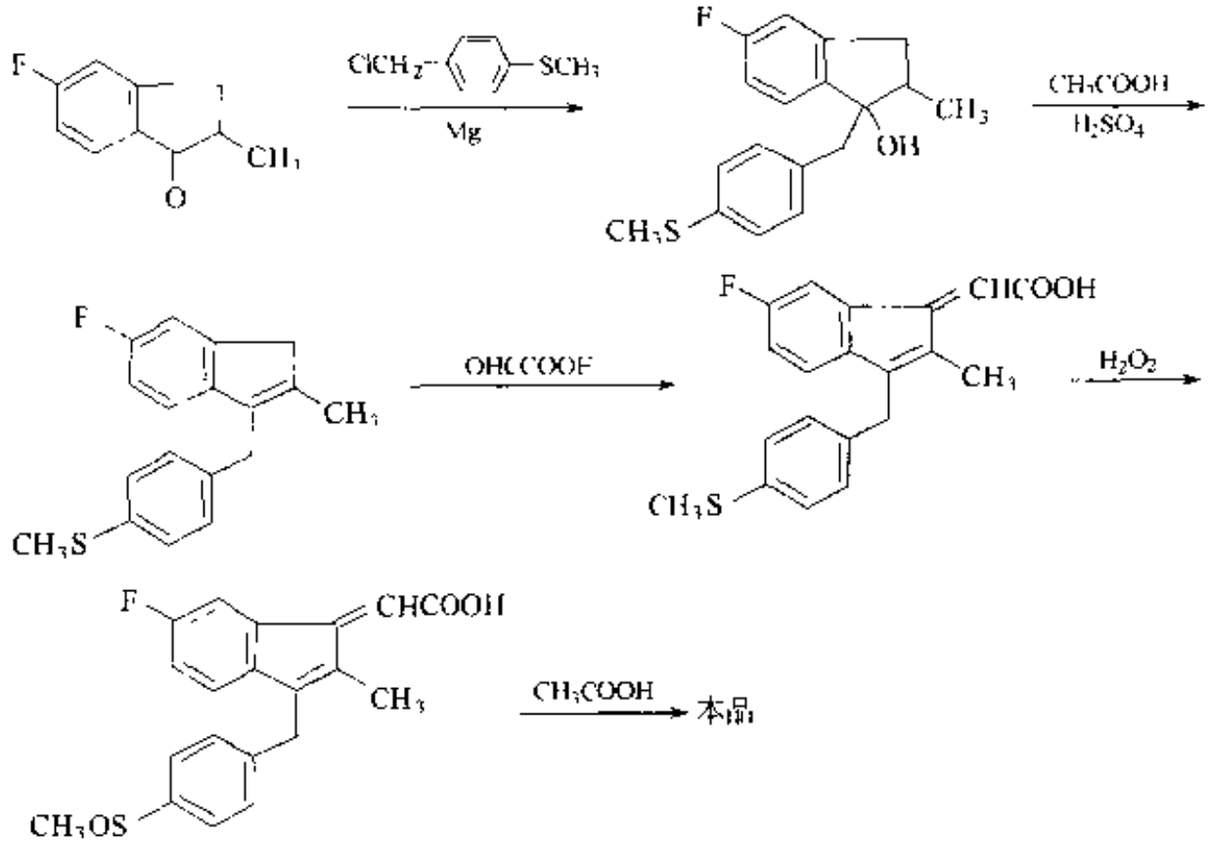
**相对分子质量**　356.42

**性状**　黄色结晶，无臭无味。易潮解。微溶于乙醇、丙酮、乙酸乙酯或氯仿，难溶于甲醇。在pH值<4.5时几不溶于水，溶解度随pH值增加而增加，在pH值为7时，约3.0mg/ml。熔点182～185℃（分解）。UV最大吸收（0.1mol/L氯化氢的甲醇溶液）：327,285,256,226nm($E_{1cm}^{1\%}$375,420,410,540)。pKa(25℃)4.7。

**制法**　方法1：4-硝基邻苯二甲酸经氢化还原为4-氨基邻苯二甲酸，经Schiemann反应生成4-氟邻苯二甲酸，酯化为4-氟邻苯二甲酸二乙酯，和丙酸乙酯在钠作用下缩合环合，生成二氢茚，再和有机膦化合物反应，在3位引入乙酸甲酯，接着和对甲亚磺酰基苄基溴进行格氏反应，最后水解得舒林酸。



醛酸反应，在3位引入乙酸基，双氧水氧化，最后酸化使双键移位得到舒林酸。




**规格** 按干燥品计算，含不少于99.0%和不大于101.0%的$C_{20}H_{17}FO_3S$；在真空中于100℃加热2h，其干燥失重应不大于0.5%；炽灼残渣应不大于0.1%；重金属含量应不超过0.001%。

**用途** 1978年美国FDA批准。为前体药物，本身不具有消炎镇痛的活性，而在口服吸收转化为代谢的硫化物而产生作用。用于类风湿性关节炎、臂部和膝关节炎、强直性脊椎炎、滑囊炎、急性痛风等。

**生产厂家** 1975年由默克公司开发上市。

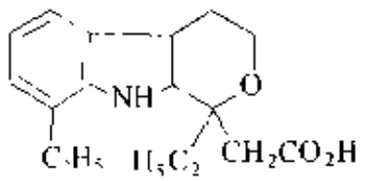
**参考资料** [1] Merck Index 12th：9155；[2] 美国药典.23版：1472；[3] 英国药典.1993年版：639，S122；[4] Shuman R F，Pines S H，Shearin W E，Czaja R F，Abramson N L and Tull R.A sterically efficient synthesis of (*Z*)-5-fluoro-2-methyl-1-(*p*-methylthiobenzylidene)-3-indenylacetic acid and its S-oxide，Sulindac.JOC，1977，42(11)：1914～1919

## 05207 依托度酸 Etodolac [41340-25-4]

**其它名称** 学名：1,8-二乙基-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-*b*]吲哚-1-乙酸 1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid

别名：乙哚酸；Edolan；Lodine；Ultradol；Zedolac；AY-24236；Ramodar；Tedolan

**结构式**

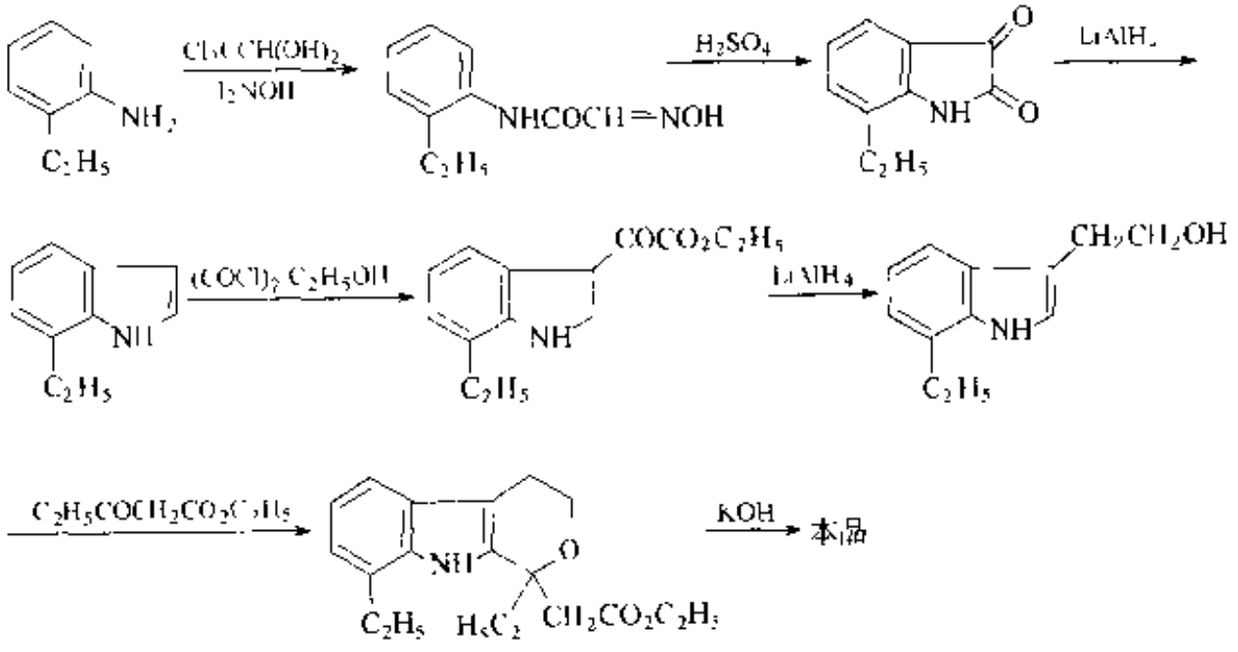


**分子式**　$C_{17}H_{21}NO_2$

**相对分子质量**　287.36

**性状**　从己烷-氯仿得结晶，熔点 145～148℃。

**制法**　邻乙基苯胺和三氯乙醛水合物及羟胺反应，在酰化的同时形成肟，再在硫酸催化下环合，并用氢化铝锂还原生成吲哚衍生物，和草酰氯及乙醇反应在 3 位引入1,2-二羰基侧链，氢化铝锂还原为羟乙基，和丙酰乙酸乙酯缩合环合，最后水解生成依托度酸。



**用途**　吲哚乙酸类非甾体消炎药，有镇痛和消炎作用。能在炎症部位选择性地抑制前列腺素合成而抗炎。吸收迅速，无药物意外积蓄迹象。用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨性关节炎以及术后止痛等。是一个适于老年患者治疗的药物。

**生产厂家**　美国 AHP 的子公司 Ayerst 研制，1985 年首次在英国上市。

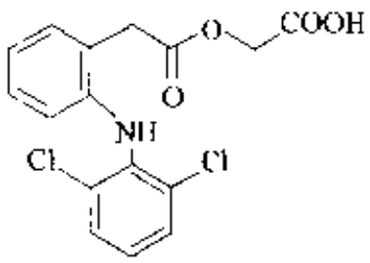
**参考资料**　[1] Vigano E and Colombo P. Process for the preparation of etodolac. US 6066741, 2000-05-23; [2] Adger B M, Dyer U C, Woods M, et al. Process for the resolution of etodolac using glucamine derivatives. U S 5811558, 1998-09-22; [3] Merck Index 12th: 3920

## 05208　醋氯芬酸　Aceclofenac　[89796-99-6]

**其它名称**　学名：2-[(2,6-二氯苯基)胺]苯基乙酰氧基乙酸；2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]phenylacetoxyacetic acid

别名：PR-82/3；Airtal；Biofenac；Tresquim

**结构式**

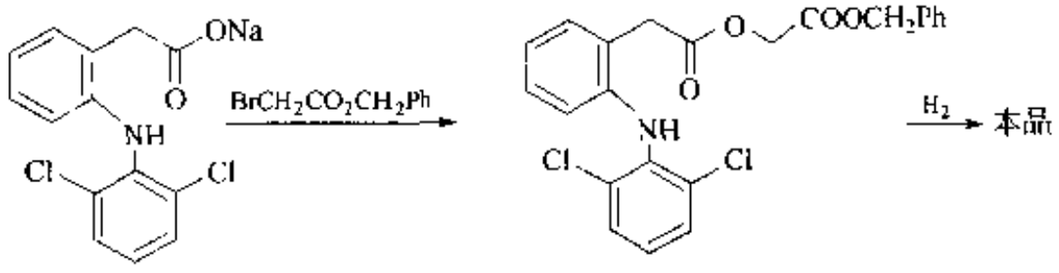


**分子式**　$C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$

**相对分子质量**　354.19

**性状**　从环己烷得白色结晶，熔点 149～150℃。UV 最大吸收（乙醇）：275nm（ε13800）

**制法**　下列化合物和溴乙酸苄酯反应，生成物催化氢化得到醋氯芬酸。



**用途**　消炎镇痛药。

**生产厂家**　西班牙 Prodesfarma 公司开发，1992 年上市。

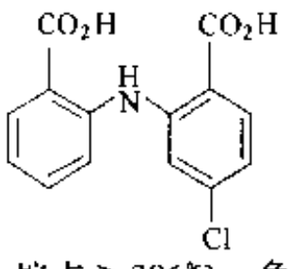
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：19；[2] Cagas A V. 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino] phenylacetoxyacetyl derivatives and therapeutic compositions containing same. U S 4548952，1985-10-22；[3] Schickaneder H，Nikolopoulos A and Murphy T. Process for the preparation of aceclofenac. W O 9955660，1999-11-04

## 05209　氯苯扎利　Lobenzarit　[63329-53-3]

**其它名称**　学名：4-氯-2,2′-亚氨基二苯甲酸；4-Chloro-2,2′-iminodibenzoic acid

别名：CCA；Carfenil

**结构式**



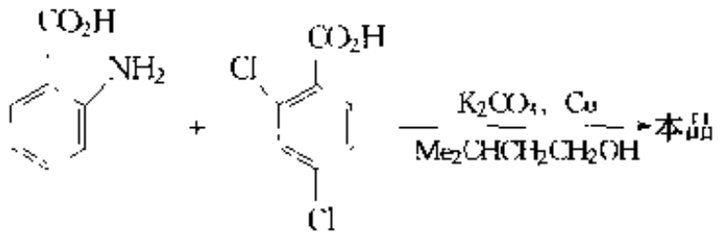
**分子式**　$C_{14}H_{10}ClNO_4$

**相对分子质量**　291.69

**性状**　结晶，熔点＞306℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠（mg/kg）：2100，2600 口服。

氯苯扎利二钠（Lobenzarit Disodium）：$C_{14}H_8ClNNa_2O_4$。[64808-48-6]。固体，熔点388℃（分解）。

**制法**　2,4-二氯苯甲酸和 2-氨基苯甲酸在异戊醇中，碳酸钾和铜粉存在下，回流得到氯苯扎利。




**用途**　非甾体消炎药，且对异常的机体免疫功能有调节作用。用于慢性风湿性关节炎。

**生产厂家**　日本中外制药株式会社开发，1986年上市。

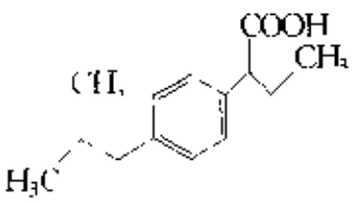
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5581;　[2] Tanemura M, Matsudo C, Hata S, et al. Aminobenzoesaeurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. DE 2526092, 1976-12-30

## 05210　布替布芬　Butibufen　[55837-18-8]

**其它名称**　学名：α-乙基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸；α-Ethyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid

别名：Butilopan

**结构式**

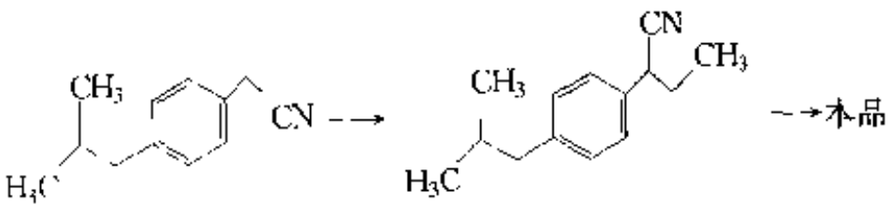



**分子式**　$C_{14}H_{20}O_2$

**相对分子质量**　220.31

**性状**　结晶，熔点51～53℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：810 口服。

**制法**　4-(2-甲基丙基)苯乙腈先乙基化，得化合物（Ⅰ）后，再水解得布替布芬。




（Ⅰ）

**用途**　用于消炎镇痛。

**生产厂家**　西班牙 Juste 公司开发，1990年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1557;　[2] Aparicio L, Gayo N, Carretero J M, et al. 2-(4-Isobutylphenyl) butyric acid, salts thereof, and pharmaceutical compositions containing the same. U S 4031243, 1977-06-21

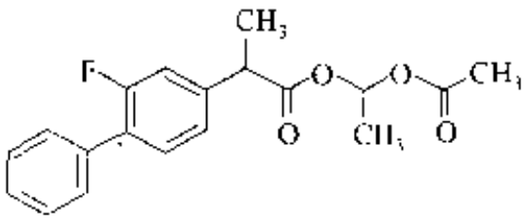
## 05211　氟比洛芬酯　Flurbiprofen Axetil　[91503-79-6]

**其它名称**　学名：2-氟-α-甲基-(1,1'-联苯)-4-乙酸 1-(乙酰氧基)乙基酯；2-Fluoro-

α-methyl-(1,1′-biphenyl)-4-acetic acid1-(acetyloxy)ethyl ester

别名：Lipfen

**结构式**

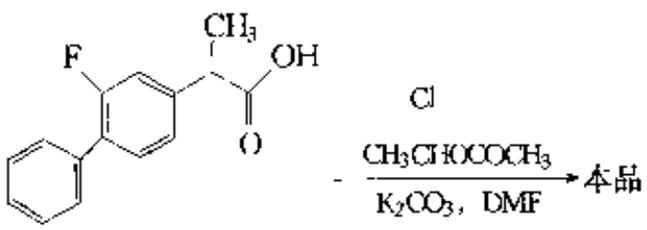


**分子式** $C_{19}H_{19}FO_4$

**相对分子质量** 330.35

**性状** 无色至微黄色透明油状物，略臭，味苦。和甲醇、乙醇、乙腈或丙酮混溶，不溶于水。

**制法** 氟比洛芬溶于二甲基甲酰胺，加入碳酸钾和乙酸1-氯乙基酯，在室温搅拌反应，即得氟比洛芬酯。




**用途** 为氟比洛芬的前体药物。用于手术后及各种癌症的镇痛。

**生产厂家** 日本绿十字和科研制药公司开发，1992年上市。

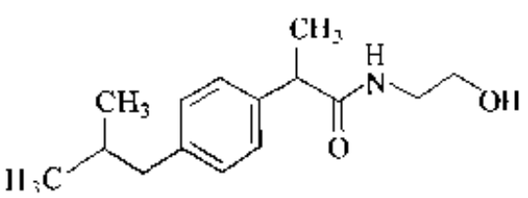
**参考资料** [1] Uchida K, Masumoto S, Tohno M, et al. Biphenylylpropionic acid derivative, process for preparing the same pharmaceutical composition containing the same. EP 103265, 1984-03-21; [2] Mizushima Y, Uchida K, Masumoto S, et al. Ester of flurbiprofen and emulsion containing the same. EP 129435, 1984-12-27

## 05212 阿明洛芬 Alminoprofen [83394-44-9]

**其它名称** 学名：*N*-(2-羟基乙基)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]丙酰胺；*N*-(2-Hydroxyethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propionamide

别名：氨布洛芬

**结构式**



**分子式** $C_{15}H_{23}NO_2$

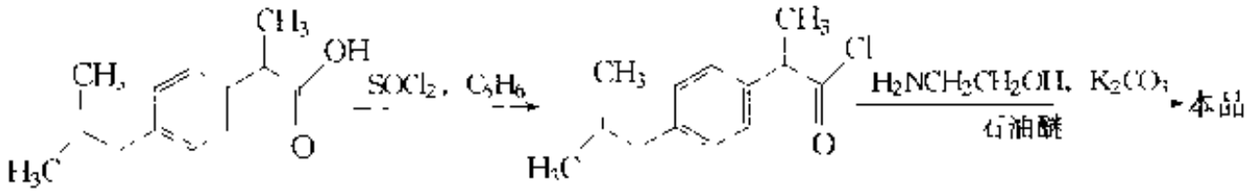
**相对分子质量** 249.35

**性状** 白色蜡状结晶，熔点36～38℃。

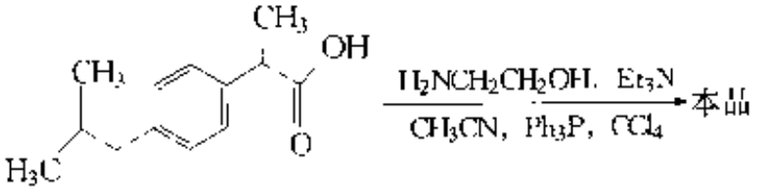
**制法** 方法1：将布洛芬溶于苯，在搅拌下缓慢滴加二氯亚砜。加毕继续搅拌，然后回流。在40℃以下减压蒸去剩余的二氯亚砜和苯。再向残液中加入苯，搅匀，再减压浓缩至干，得黄色油状的2-(4-异丁基苯基）丙酰氯。

无水碳酸钾和2-氨基乙醇混合，冷却至5℃。在搅拌下缓慢滴加2-(4-异丁

基苯基）丙酰氯，维持温度不超过20℃，加毕继续搅拌，再在75℃反应。冷却，加入水，用乙醚萃取，萃取液依次用水、20%氢氧化钠溶液、4mol/L盐酸洗涤2次，以除去未反应的布洛芬和氨基乙醇，最后水洗至中性，干燥，浓缩，往剩余的油状粘稠物中加入阿明洛芬的晶种，产品固化得白色蜡状结晶的阿明洛芬，熔点36～38℃。




方法2：100g布洛芬和400ml氨基乙醇回流24h。加入乙醚和盐水，分出有机层处理后得氨布洛芬。或者布洛芬和氨基乙醇在四氯化碳中，在三乙胺和三苯膦作用下，于室温反应也可得阿明洛芬。




**用途**　消炎镇痛药，其作用优于布洛芬，对胃肠道无刺激作用，耐受性良好。

**生产厂家**　Aldounion公司开发，1990年在西班牙首次上市。

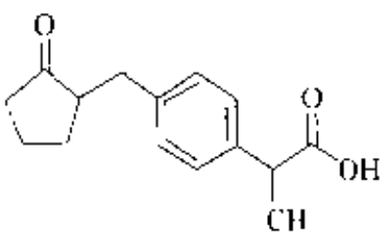
**参考资料**　[1] 张嫡群，纪慧敏，杨双革．氨布洛芬的合成．中国医药工业杂志，1994，25(12)：534－535；[2] Boleda V A，Sabater S J and Meneses M J．N-Hydroxy：ethyl isobutylphenyl propionamide prepn．ES 2007236，1989-06-01；　[3] Vorbrueggen H and Boettcher I．Neue Derivate von antiphiogistisch wirksamen Carbonsaeuren，ihre Herstellung und medizinsche Anwendung．EP 54812，1982-06-30

## 05213　洛索洛芬　Loxoprofen　[68767-14-6]

**其它名称**　学名：α-甲基-4-[(2-氧代环戊基)甲基]苯乙酸钠；α-Methyl-4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]benzeneacetic acid

别名：环氧洛芬；CS-600；Loxonin

**结构式**




**分子式**　$C_{15}H_{18}O_3$

**相对分子质量**　246.31

**性状**　无色油状物，沸点190～195℃/40.0Pa。熔点108.5～111℃。

**制法**　2-氧环戊烷羧酸乙酯和氢氧化钾在二甲基甲酰胺中，在80℃和2-（4-氯甲基苯基）丙酸乙酯反应2h。得到的产物和47%氢溴酸反应，水解脱羧，得洛索

**用途**　有抗炎镇痛作用。适用于慢性风湿性关节炎、变形性关节症、腰痛症、肩周炎、颈肩腕综合征以及手术后、外伤后、拔牙后的消炎镇痛。

**生产厂家**　日本化学制药公司开发，1993 年在日本首次上市。

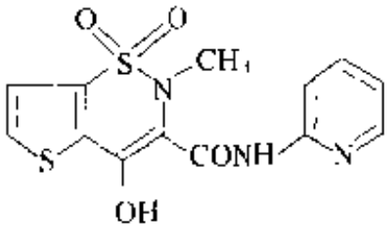
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10244; [2] Fujimoto Y and Yamabe S. Dibenzothiepin derivatives and a process for producing the same. US 4247706, 1981-06-27; [3] Yamamoto M, Kobayashi K, Harada K, et al. Process for preparing 2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[*b*,*f*]thiepin-2-yl) propionic acid and intermediates thereof. EP 922704, 1999-06-16

## 05215　替诺昔康　Tenoxicam　[59804-37-4]

**其它名称**　学名：4-羟基-2-甲基-*N*-2-吡啶-2*H*-噻吩并[2,3-*e*]-1,2-噻嗪-3-甲酰胺 1,1-二氧化物；4-Hydroxy-2-methyl-*N*-2-pyridinyl-2*H*-thieno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide1,1-dioxide

别名：替诺喜康；噻吩喜康；Tilcotil；Ro-12-0068；Alganex；Dolmen；Liman；Mobiflex；Rexalgan；Tilatil

**结构式**

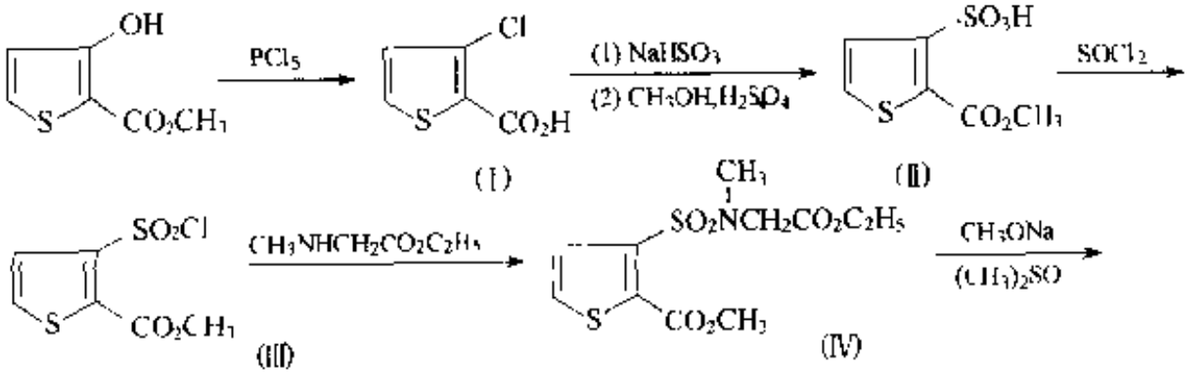


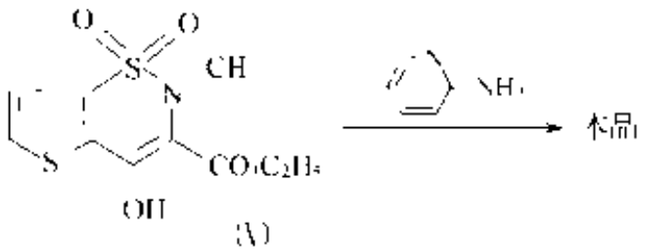
**分子式**　$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

**相对分子质量**　337.38

**性状**　从二甲苯得结晶，熔点 209～213℃（分解）。黄色结晶或结晶性粉末，无臭无味。较易溶于二甲亚砜，难溶于二氯甲烷、丙酮、氯仿或冰醋酸，极难溶于乙醇、甲醇或乙醚，几不溶于水。亚急性毒性（mg/kg）：大鼠最大无影响量为每日 4，狒狒为 5，狗为 0.5。慢性毒性：狒狒每日给予 1mg/kg，可见消化性溃疡和肾乳头的病变。

**制法**　3-羟基噻吩-2-甲酸甲酯经氯化为 3-氯噻吩-2-甲酸，用亚硫酸氢钠对氯进行亲核取代后，再甲酯化，生成 3-磺基噻吩-2-甲酸甲酯（Ⅱ），氯化使磺基成为磺酰氯，再对 2-甲氨基乙酸乙酯进行酰化，然后在甲醇钠作用下环合，最后和2-氨基吡啶反应生成替诺昔康。






(V)

**用途**　有抗炎、镇痛和解热作用，也能抑制血小板聚集。其对淋巴细胞、单核细胞、嗜碱细胞释放有明显的抑制作用，对环氧酶和脂氧酶可产生双重的抑制。起效快，约30min即可解除疼痛，长效，半衰期长达70～90h，可每日一次给药。用于类风湿性关节炎、退化性关节炎、关节强直性脊柱炎、腱炎、滑囊炎、肩或髋关节周炎、劳损、扭伤、急性痛风等。耐受性较好。

**生产厂家**　瑞士罗氏药厂研制的Oxicam类新药，1986年首次上市。

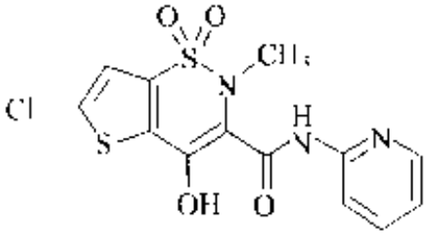
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9293；　[2] Hromatka O，Binder D，Pfister R，et al. Thiazinderivate. DF 2537070，1976-03-18；[3] Hromatka O and Binder D. Thiophene sweeteners. US 4028373，1977-06-07

## 05216　氯诺昔康　Lornoxicam　[70374-39-9]

**其它名称**　学名：6-氯-4-羟基-2-甲基-*N*-2-吡啶基-2*H*-噻吩并[2,3-*e*]-1,2-噻嗪-3-羧酰胺 1,1-二氧化物；6-Chloro-4-hydroxy-2-methyl-*N*-2-pyridinyl-2*H*-thieno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide1,1-dioxide

**别名**：劳诺昔康，Chlortenoxicam，Ro-13-9297，TS-110，Xefo

**结构式**

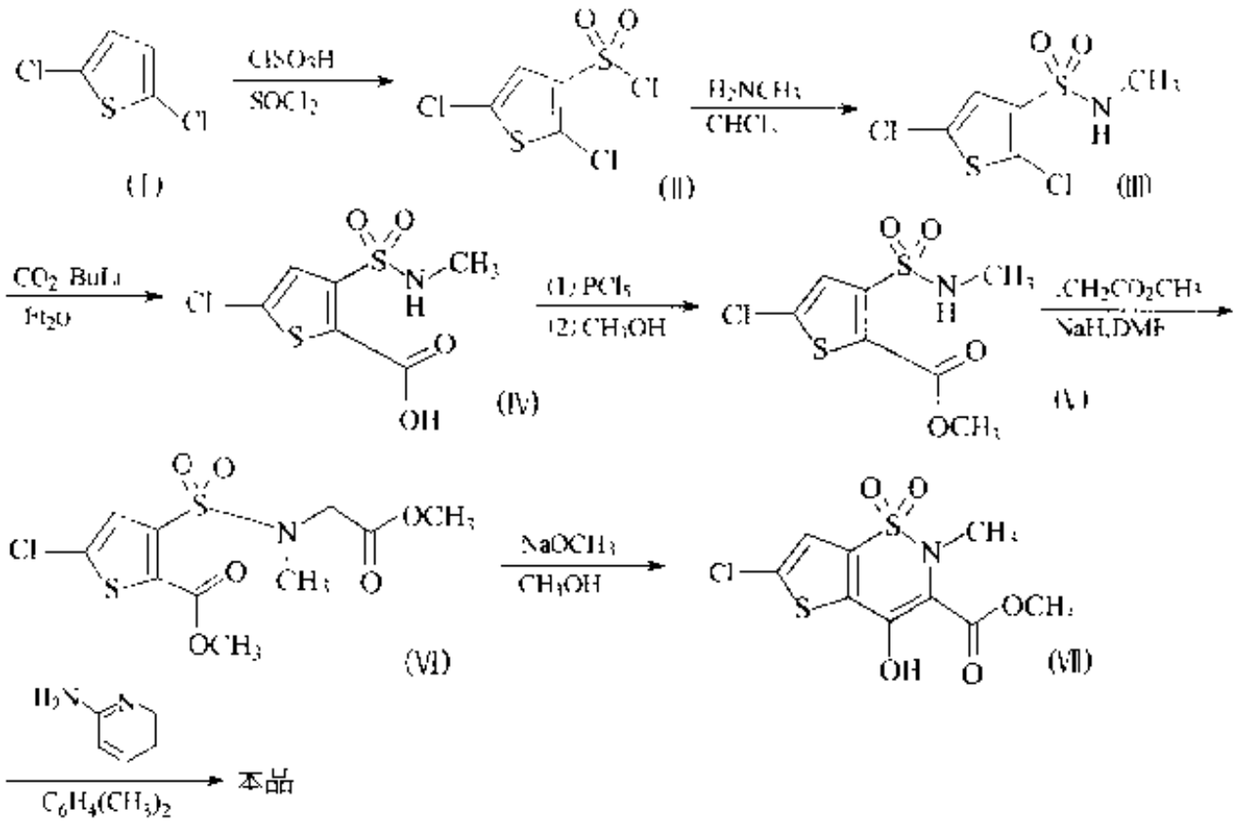



**分子式**　$C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$

**相对分子质量**　371.82

**性状**　橙色至黄色结晶，熔点225～230℃（分解）。pKa24.7。UV最大吸收：371nm。分配系数（正辛醇/pH值7.4缓冲液）：1.8。急性毒性$LD_{50}$小鼠，大鼠，兔子，狗，猴子（mg/kg）：全部>10口服。

**制法**　2,5-二氯噻吩（Ⅰ）用氯磺酸在氯化亚砜存在下进行氯磺化反应，得到磺酰氯（Ⅱ）。接着和甲胺在氯仿中酰化，得到磺酰胺（Ⅲ），再和二氧化碳及丁基锂在乙醚中进行羧化反应，得到羧酸（Ⅳ）。（Ⅳ）先和五氯化磷作用，再加入甲醇，酯化得到羧酸酯（Ⅴ）。（Ⅴ）在二甲基甲酰胺中，氢化钠存在下，和碘乙酸甲酯反应，生成叔胺（Ⅵ）。再在甲醇钠作用下，环合得到噻嗪衍生物（Ⅶ）。最后和2-氨基吡啶，在二甲苯中回流，得氯诺昔康。



**用途**　非甾体抗炎镇痛药，通过阻断环状氧合酶来抑制前列腺素的合成，但对酯质氧合酶无作用。

**生产厂家**　挪威 Nycomed 公司开发，1997 年在丹麦上市。

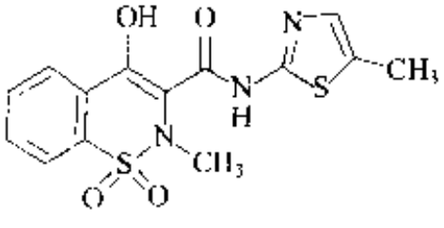
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5612；[2] 周斌编译．抗炎药劳诺昔康（Lomoxicam）国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1994，15(2)：110～111；[3] Pfister R，Zeller P，Binder D，et al. Thiazine derivatives. US 4180662，1979-12-25

## 05217　美洛昔康　Meloxicam　[71125-38-7]

**其它名称**　学名：4-羟基-2-甲基-*N*-(5-甲基-2-噻唑基)-2*H*-1,2-苯并噻嗪-3-羧酰胺 1,1-二氧化物；4-Hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide1,1-dioxide

别名：美罗昔康；Metacam；Mobic

**结构式**

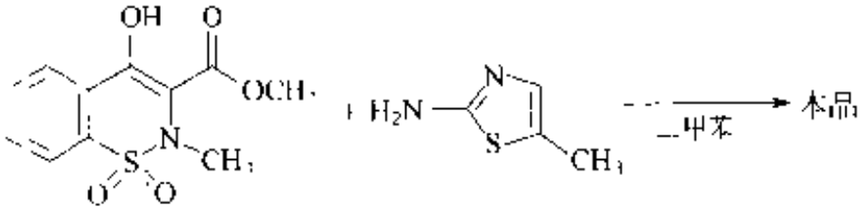


**分子式**　$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

**相对分子质量**　351.41

**性状**　从二氯甲烷结晶，熔点 254℃（分解）。pKa：4.08 水；4.24－0.01 水-乙醇（1∶1）；4.63 ± 0.03 水-乙醇（1∶4）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：470 口服。

**制法**　4-羟基-2-甲基-2*H*-1,2-苯并噻嗪-3-羧酸甲酯 1,1-二氧化物和 2-氨基-5-甲基噻唑在二甲苯中回流，得到美洛昔康，收率 74%。




**用途**　非甾体抗炎药。用于治疗骨关节炎、风湿性关节炎。

**生产厂家**　德国 Boehriger Ingelheim 开发，1996 年在南非上市。

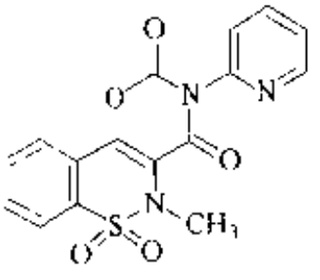
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5869；[2] Trummlitz G，Engel W，Seeger E，et al. 4-Hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides and salts thereof. US 4233299，1980-11-11

## 05218　屈噁昔康　Droxicam　[90101-16-9]

**其它名称**　学名：(2*H*,5*H*)-1,3-噁嗪[5,6-*c*][1,2]苯并噻嗪-2,4(3*H*)-二酮-5-甲基-3-(2-吡啶基)-6,6-二氧化物；5-Methyl-3-(2-pyridinyl)-2*H*,5*H*-1,3-oxazino[5,6-*c*][1,2]benzothiazine-2,4(3*H*)-dione-6,6-dioxide

别名：屈昔康；屈噁喜康；E-3128；Dobenam；Droxar；Ombolan

**结构式**

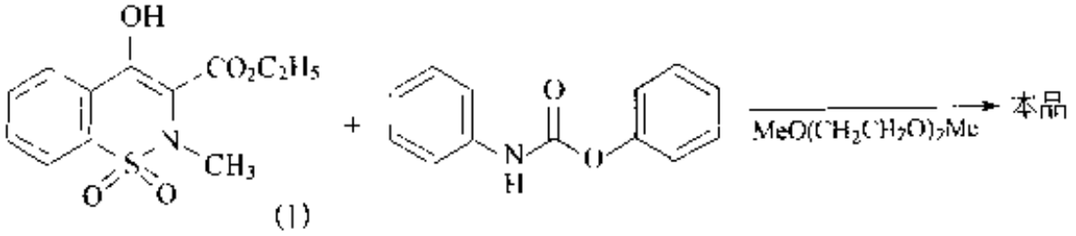



**分子式**　$C_{16}H_{11}N_3O_5S$

**相对分子质量**　357.35

**性状**　从丙酮结晶，熔点 259～261℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌鼠（mg/kg）：6192，8841，1434，1994 口服。

**制法**　由化合物（Ⅰ）和 N-(2-吡啶基)氨基甲酸苯酯，在二聚乙二醇二甲醚中回流得到。



**用途**　为吡罗昔康的前体药物，在胃中转化为吡罗昔康而起作用。用于抗炎症。

**生产厂家**　Laboratorios Dr Esteve公司开发，1990年上市。

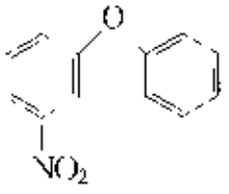
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3512; [2] Soler J E. Derivatives of oxazinobenzothiazine-6,6-dioxide. U S 4563452, 1986-06-07

## 05219　尼美舒利　Nimesulide　[51803-78-2]

**其它名称**　学名：*N*-(4-硝基-2-苯氧基苯基)甲磺酰胺；*N*-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide

别名：Mesulid；Aulin；R-805；Flogovital；Nisulid

**结构式**

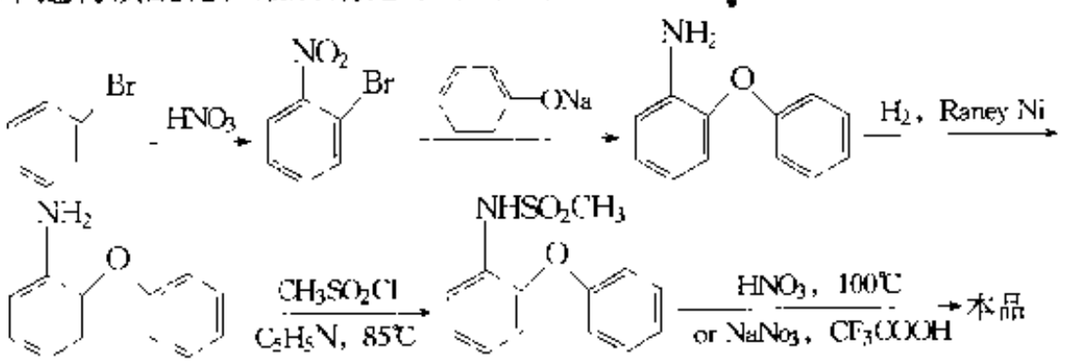


**分子式**　$C_{13}H_{12}N_2O_5S$

**相对分子质量**　308.31

**性状**　从乙醇得淡褐色结晶，熔点143～144.5℃。急性毒性$LD_{50}$大鼠（mg/kg）：324 口服

**制法**　溴化苯经硝化生成邻硝基溴化苯，和苯酚钠进行亲核取代反应，生成二苯醚衍生物，经Raney镍催化氢化还原硝基为氨基，用甲磺酰氯于85℃及有机碱存在下进行磺酰化，最后硝化即得到尼美舒利。



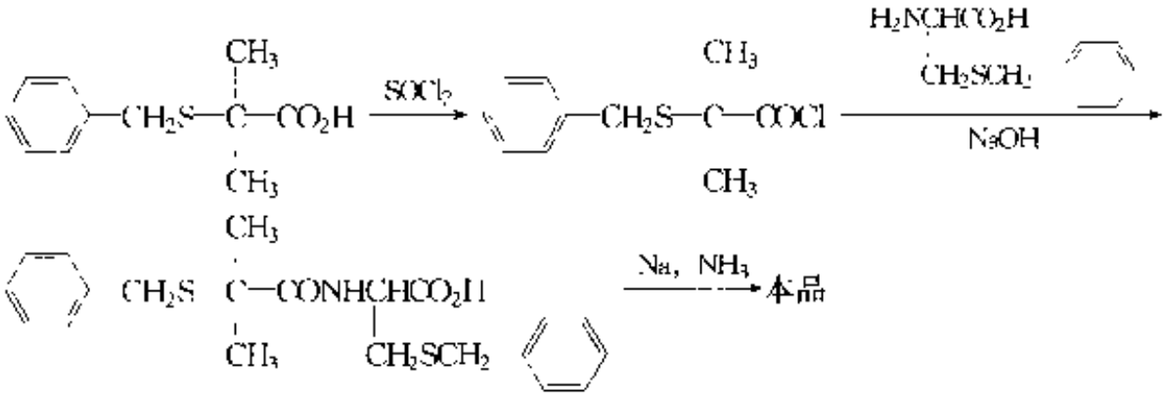

最后的硝化反应可如下进行。17.3g(0.675mol)磺酰化产物溶于175ml热冰乙酸中，搅拌下，在15min内滴加5.92g(0.0675mol)70%硝酸。在蒸汽浴上加热4h后，倾入水中。过滤析出的沉淀，用乙醇重结晶，得淡褐色的尼美舒利，熔点143～144.5℃。

**用途**　非甾体消炎药，用于类风湿性关节炎、骨关节炎、呼吸道疾病、耳鼻喉科疾病、软组织及口腔炎症、静脉炎/血栓形成、外伤后炎症、泌尿生殖系统疾病等的发烧、疼痛和炎症。

**生产厂家**　意大利LPB药厂研制、LPB和英Riker合成，1986年1月在意大利首次上市。天津药物研究院药业有限责任公司，广东药物研究所制药厂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6640; [2] Moore G G I and Lappi L R. Selective intra-

批小量加入金属钠（21.2g，0.917mol）。当反应完全后，加入氯化铵（59.4g，1.11mol），蒸出氨。剩余物加水溶解。分出水层，用乙酸乙酯洗，然后在冷却下用盐酸酸化。用乙酸乙酯提取酸化产生的沉淀。提取液用水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，乙酸乙酯重结晶，得 40.1g 布西拉明，收率 81%，熔点 139～140℃。




**用途**　用于慢性关节风湿病的治疗。

**生产厂家**　日本参天制药公司开发，1987 年上市。

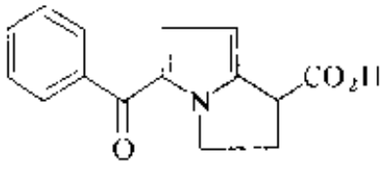
**参考资料**　[1] Oya M, Matsumoto I, Takashina H, Watanabe T and Iwao J I. Thiol compounds. Ⅱ. Synthesis and antihypertensive activity of mercaptoacylamino acids. Chem Pharm Bull, 1981, 29(4): 940～947; [2] Merck Index 12th: 1481; [3] Fujita T, Oya M, Takashina H, et al. Cysteine derivatives. US 4305958, 1981-12-15

## 05222　酮咯酸　Ketorolac　[74103-06-3]

**其它名称**　学名：(±)-5-苯甲酰基-2,3-二氢-1*H*-吡咯并吡咯烷-1-甲酸；(±)-5-Benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylic acid

别名：酮洛来克；RS-37619；Acular；Dolac；Lixidol；Tarasyn；Toradol；Toratex

**结构式**




**分子式**　$C_{15}H_{13}NO_3$

**相对分子质量**　255.27

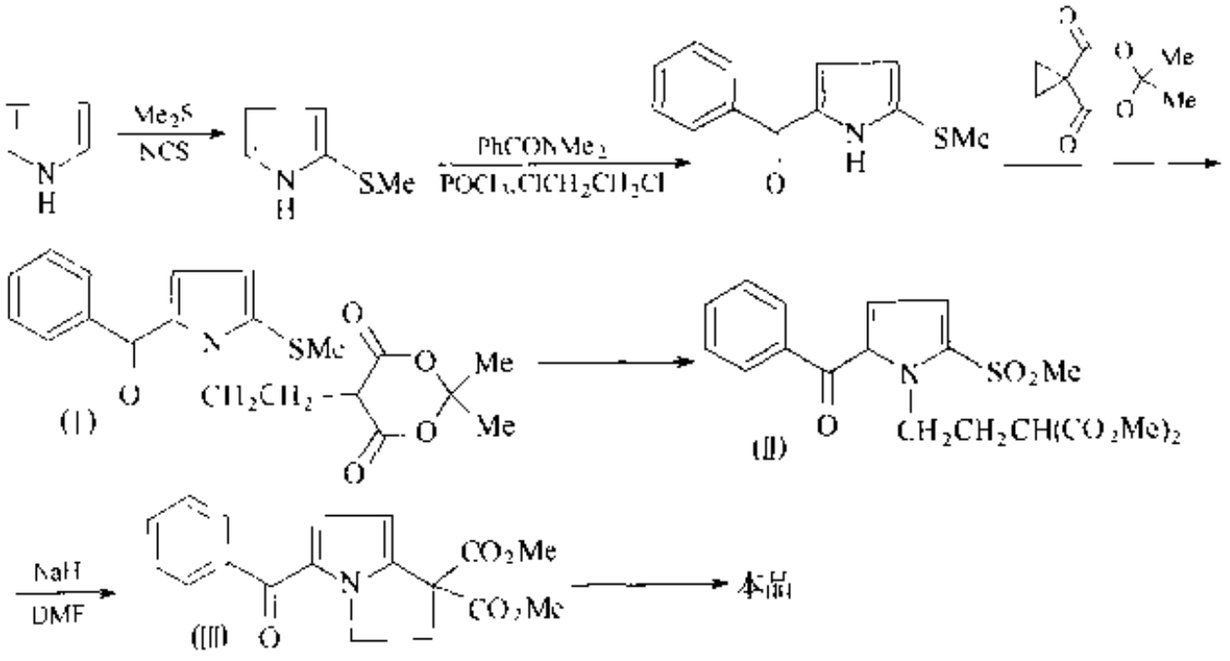
**性状**　从乙酸乙酯-乙醚结晶，熔点 160～161℃。UV 最大吸收（甲醇）：245，312nm(ε7080，17400)。pKa3.49±0.02。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：约 200 口服。

(+)-构型：从己烷-乙酸乙酯结晶，熔点 174℃；熔点 154～156℃，$[\alpha]_D$ +175°(*C*=1，甲醇)。

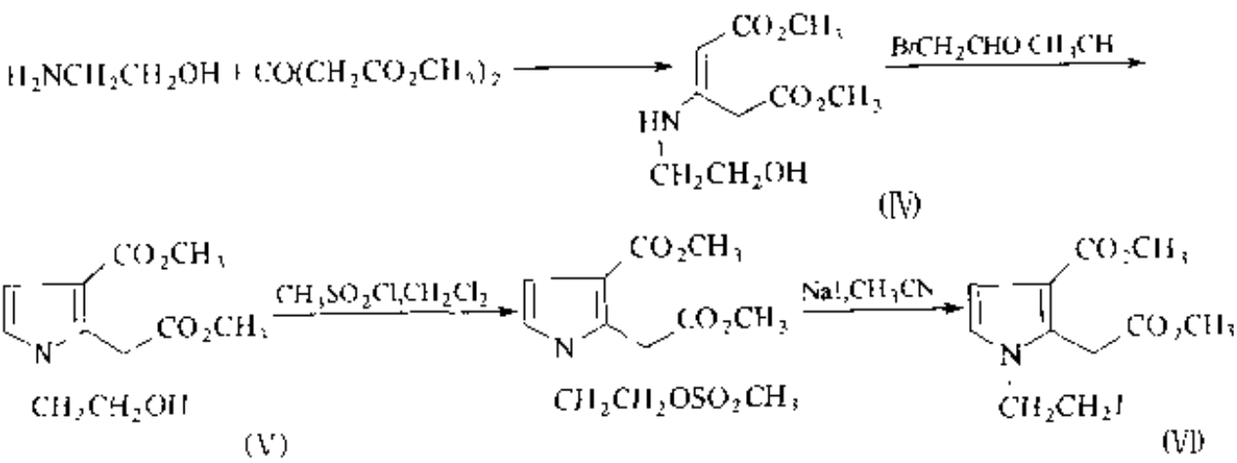
(−)-构型：从己烷-乙酸乙酯结晶，熔点 169～170℃；熔点 153～155℃。$[\alpha]_D$ −176°(*C*=1，甲醇)。

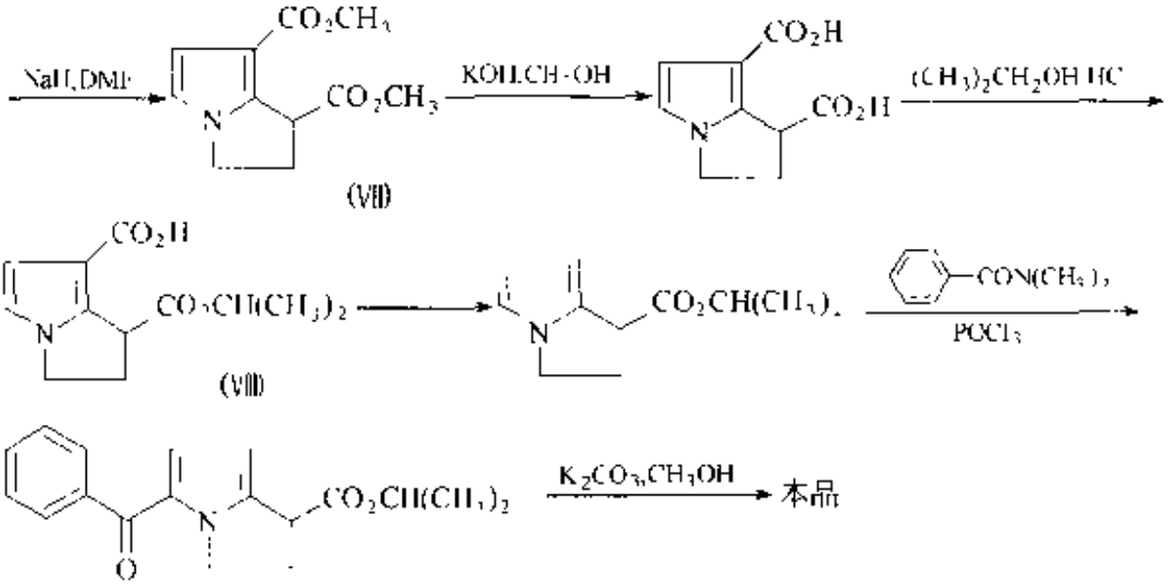
酮洛酸氨丁三醇（Ketorolac Tromethamine）：[74103-07-4]。从乙酸乙酯结晶，熔点169～170℃。

**制法**　方法1：吡咯和二甲硫醚在N-氯代丁二酰亚胺作用下，得到2-（甲硫基）吡咯。2-（甲硫基）吡咯在含三氯氧磷的二氯乙烷溶液中，在回流下用苯甲酰二甲胺进行酰化，得到2-（甲硫基）-5-苯甲酰基吡咯。该化合物和螺二氧杂辛烷二酮缩合得化合物（Ⅰ），化合物（Ⅰ）先氧化，然后甲醇解，得二酯化物（Ⅱ）。（Ⅱ）在二甲基甲酰胺中，氢化钠作用下环合得到化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）水解并脱羧得到酮咯酸。

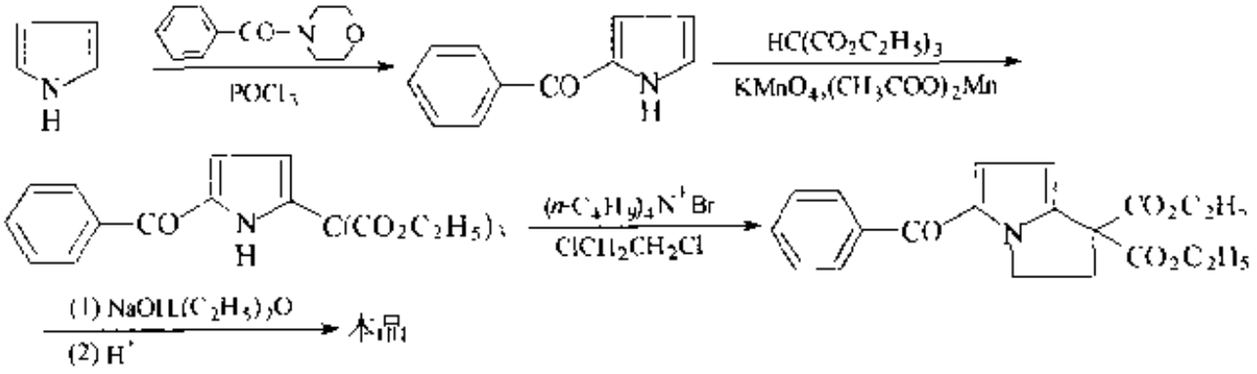



方法2：氨基乙醇和3-氧戊二酸二甲酯反应，得到化合物（Ⅳ）。（Ⅳ）和溴乙醛加热环合，得化合物（Ⅴ）。（Ⅴ）甲磺酰化后，再碘代得到化合物（Ⅵ）。（Ⅵ）在碱的作用下环合得化合物（Ⅶ）。（Ⅶ）水解后，再重新单酯化、脱羧，得化合物（Ⅷ）。（Ⅷ）用苯甲酰二甲胺酰化，接着水解得酮咯酸。






方法 3：吡咯在三氯氧磷作用下，和 *N*-苯甲酰基吗啉在二氯乙烷中反应，得 2-苯甲酰基吡咯，收率 72.3%。高锰酸钾、二乙酸锰四水合物及冰乙酸一起温热，再小心滴入乙酸酐。滴毕，冷至室温，加入原甲酸三乙酯、2-苯甲酰基吡咯和无水乙酸钠，在 65℃下充入氮气搅拌。处理后得原甲酸三乙酯衍生物，收率 86%。该衍生物在碳酸钾和溴化四正丁基铵作用下，在二氯乙烷中回流，得到环合产物；不用提纯，水解、酸化后得酮咯酸，收率 66.7%。




**用途**　消炎镇痛药，并有抗血小板凝集作用。

**生产厂家**　酮洛酸氨丁三醇：英国 Syntex 公司开发，1990 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5318；[2] 徐勤卡，盛成德．酮咯酸合成路线图解．中国医药工业杂志，1994，25(9)：427～429；[3] Harrington P J，Khatri H N and Schloemer G C. Preparation of ketorolac. US 6197976，2001-03-06；[4] Artis D R，Cho I S and Muchowski J M. Radical-based synthesis of 5-benzoyl-1，2-dihydro-3*H*-pyrrolo[1，2 *a*]pyrrole-1 carboxylic acid(ketorolac). Can J Chem，1992，70：1838；[5] Muchowski J M and Greenhouse R. Process for preparing 5-aroyl-1，2-dihydro 3*H*-pyrrolo[1，2-*a*] pyrrole-1-carboxylic acids and novel intermediates therein. US 4347186，1982-08-31；[6] Muchowski J M and Greenhouse R. Process for preparing 5-aroyl-1，2-dihydro-3*H*-pyrrolo[1，2-*a*]pyrrole-1-carboxylic acids and novel intermediates therein. US 4347187，1982-08-31；[7] Muchowski J M and Kluge A

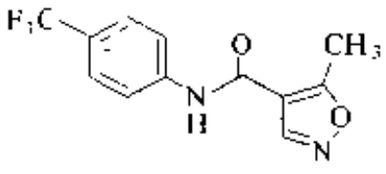
F. Neue 5-Aroyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrrol-1-carbonsaeurederivate. DE 2731678, 1978-03-16; [8] 朱驹，张万年，吕加国，陈卫平，周有骏．镇痛约酮咯酸合成方法的改进．中国药物化学杂志，1995，5(3)：223～224；[9] Franco F, Greenhouse R and Muchowski J M. Novel syntheses of 5-aroyl 1, 2 dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrrole-1-carboxylic acids. JOC, 1962, 47(9):1682～1688; [10] Esser G L, Vandreva.a M H, Dhaon M K, et al. Process for the preparation of ketorolac tromethamine. US 6191285, 2001-02-20

## 05223　来氟米特　Leflunomide　[75706-12-6]

**其它名称**　学名：5-甲基-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-4-异噁唑甲酰胺；5-Methyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-isoxazolecarboxamide

别名：Arava

**结构式**



**分子式**　$C_{12}H_9F_3N_2O_2$

**相对分子质量**　270.21

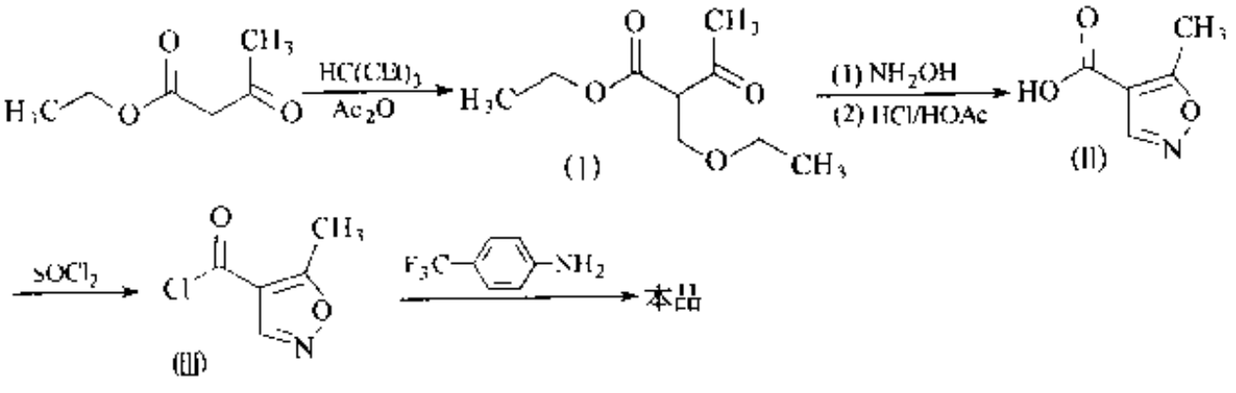
**性状**　白色结晶性粉末，熔点 166.5℃。

**制法**：乙酰乙酸乙酯、原甲酸三乙酯和醋酐一起回流至原料完全反应，约 5h。蒸馏收集 140～150℃/1.87kPa 的馏分，得化合物（Ⅰ），收率 85%.

化合物（Ⅰ）溶于无水乙醇，在 10～15℃和 1h 中滴加盐酸羟胺、乙酸钠和水的混合液。滴毕再反应约 8h。加入浓盐酸和冰乙酸，回流 5h。减压浓缩至1/2体积，冷却至 10℃以下，过滤，乙醇-水重结晶，得化合物（Ⅱ），为白色结晶粉末，熔点 145～146.5℃，收率 80%，

化合物（Ⅱ）溶于甲苯，在 50～55℃滴加氯化亚砜，回流 3h。浓缩，分馏，收集 78～79℃/1.87kPa 的馏分，得化合物（Ⅲ），收率 75%。

对三氟甲基苯胺和三乙胺溶于二氯甲烷，在 0～5℃滴加化合物（Ⅲ）。再在 25～30℃反应 3h，加水，分出有机层，水洗，饱和食盐水洗，干燥。减压浓缩至 1/3 体积，加入石油醚，冷却，过滤，乙酸乙酯重结晶，得白色结晶粉末的来氟米特，熔点 166～167℃，收率 81%。



**用途**：氢化乳清酸脱氢酶抑制剂，具有免疫抑制和抗炎作用，用于治疗成人活动性类风湿性关节炎。

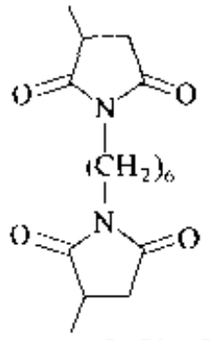
**生产厂家**：德国 Hoechest Marion Roussel 联合公司开发，于 1998 年 12 月在美国首次上市，2000 年 1 月在英国上市。

**参考资料**：沈敬山，王斌，李剑峰，肖历军，杨汝运．来氟米特的合成．中国医药工业杂志，2001，32(2)：49－51

## 05224　泊拉得可　Bradycor　[140661-97-8]

**其它名称**　别名：CP-0127

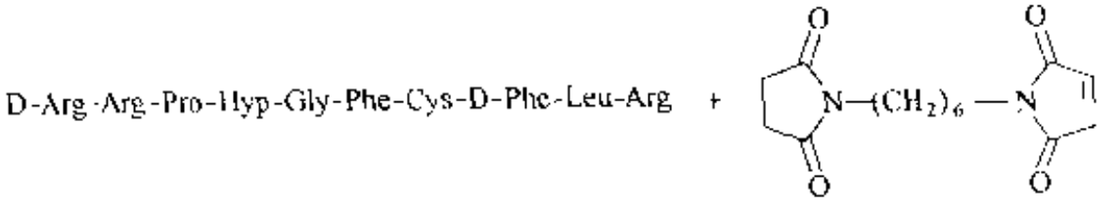
**结构式**　D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg



D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg

**分子式**　$C_{128}H_{194}N_{40}O_{28}S_2$　　**相对分子质量**　2805.33

**制法**　由 CP-0126 单肽在1,6-马来酸亚胺基己烷中二聚得到。



D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg ＋

——→ 本品

**用途**　缓激肽拮抗剂。用于治疗系统炎症的综合症状。

**生产厂家**　Cortech 开发。

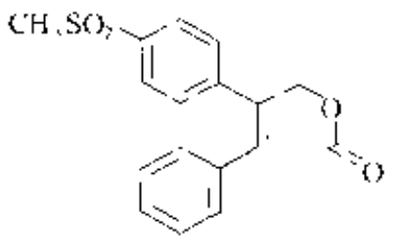
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1385；[2] Cheronis J C，Blodgett J K，Whalley E T，et al. Bradykinin antagonists. WO 9217201．1992-10-15

## 05225　诺菲呋酮　Rofecoxib　[162011-90-7]

**其它名称**　学名：4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2(5*H*)-呋喃酮；4-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5*H*)-furanone

别名：Vioxx

**结构式**



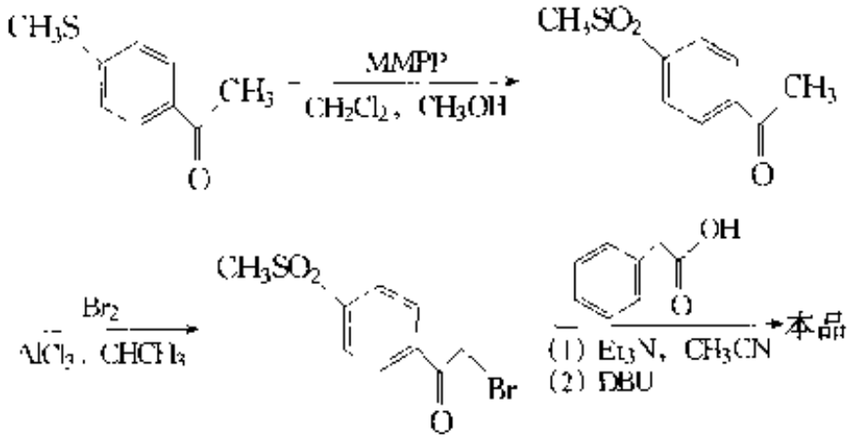
**分子式**　$C_{17}H_{14}O_4S$

**相对分子质量**　314.35

**制法**　197g4-甲硫基苯甲酮溶于700ml甲醇和350ml二氯甲烷中，在30min内加入881gMMPP，在室温搅拌3h。过滤，滤液用2L饱和碳酸氢钠水溶液和1L饱和食盐水洗，水溶液再用2L二氯甲烷萃取，萃取液和有机层合并，干燥，浓缩，得240g白色固体的4-甲磺酰基苯甲酮。

174g4-甲磺酰基苯甲酮溶于2.5L氯仿，在-5℃下，加入20mg三氯化铝，再加入40ml溴在300ml氯仿中的溶液。反应后，加入1.5L水，分去氯仿，水层用1L乙酸乙酯萃取。萃取液合并，干燥，浓缩。粗品用50/50的乙酸乙酯/己烷重结晶，得210g白色固体的2-溴-1-(4-甲磺酰基苯基）乙酮。

在20℃，27.4g苯乙酸和60g2-溴-1-(4-甲磺酰基苯基）乙酮溶于630ml乙腈，再缓慢加入30.8ml三乙胺。在室温搅拌20min后，用冰浴冷却，缓慢加入60.1ml DBU，搅拌20min至反应完全。用1mol/L盐酸酸化（颜色从深棕色变为黄色），然后加入2.4L冰水混合物，搅拌少许。过滤析出的沉淀，少量水洗，得到64g湿的粗品。将其溶于750ml二氯甲烷，加入300g硅胶。浓缩至略干，剩余物装入硅胶柱的顶部，用10%乙酸乙酯/二氯甲烷层析。展开液浓缩后，得36.6g产物。收率58%。




**用途**　Ⅱ型环氧化酶（COX-2）抑制剂，非甾体抗炎药，用于缓解骨关节炎症状。

**生产厂家：**美国Merck Sharp & Dohme公司开发，于1999年6月首次在墨西哥上市，同年7月在美国、英国上市

**参考资料**　[1] Wang Z Y and Therien M.3-Phenyl-4-(4-(methylsulfonyl) phenyl)-2-(5H)-furanone as a COX-2 inhibitor.US 6239173，2001-05-29；[2] Belley M，Gauthier J Y，

Grimm E, et al. (Methylsulfonyl)phenyl-2 (5*H*)-furanones as COX-2 inhibitors. WO 9714691, 1997-04-24

# 第三节 镇 痛 药

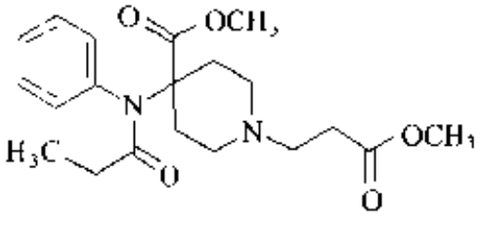
镇痛药，也称麻醉性镇痛药，是一类对痛觉中枢有选择性的抑制作用，但不影响其它感觉的药物。因为作用于中枢，故有较强的镇痛效应，但副作用一般较严重，如成瘾性、耐受性等。镇痛药可分为吗啡类和合成镇痛药。吗啡类包括吗啡及其衍生物，合成镇痛药是在吗啡的结构上经过改造，得到的一些药物，可分为苯基哌啶类、苯基烃胺酮类、吗啡烃类等。在镇痛药物中，寻找非成瘾性镇痛药是努力的方向。

## 05312 瑞芬太尼 Remifentanil [132875-61-7]

**其它名称** 学名：4-(甲氧羰基)-4-[(1-氧丙基)苯氨基]-1-哌啶丙酸甲酯；4-(Methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidinepropanoic acid methyl ester

别名：Remifentanyl；GI-87084；GI-87084B；Uluxa

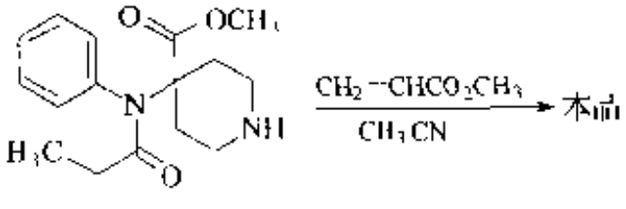
**结构式**



**分子式** $C_{20}H_{28}N_2O_5$

**相对分子质量** 376.45

**制法** 4-甲氧羰基-4-[(1-氧丙基)苯氨基]哌啶溶于乙腈，形成的溶液在室温加到丙烯酸甲酯中，然后在50℃搅拌2h，得到瑞芬太尼。




**用途** 用于麻醉时止痛。

**生产厂家** 英国 Glaxo Wellcome 开发。1996年在德国上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8300; [2] Feldman P L, Brackeen M F, Johnson M R, et al. *N*-Phenyl-*N*-(4-piperidinyl) amides useful as analgesics. EP 383579, 1990-08-22; [3] Jacob M and Killgore J K. New methods for the synthesis of alfentanil, sufentanil and remifentanil. WO 0140184, 2001-06-07

## 05313 地佐辛 Dezocine [53648-55-8]

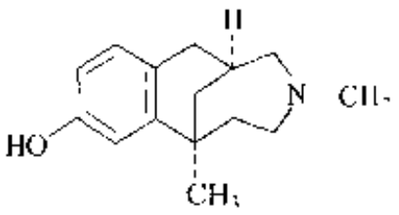
**其它名称** 学名：[5*R*-(5α,11α,13*S**)]-13-氨基-5,6,7,8,9,10,11,12-八氢-5-

## 05314 依他佐辛 Eptazocine [72522-13-5]

**其它名称** 学名：(1S)-2,3,4,5,6,7-六氢-1,4-二甲基-1,6-亚甲基-1*H*-4-苯并偶氮宁-10-醇；(1S)-2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1,4-dimethyl-1,6-methano-1*H*-4-benzazonin-10-ol

别名：ST-2121；Sodapan

**结构式**

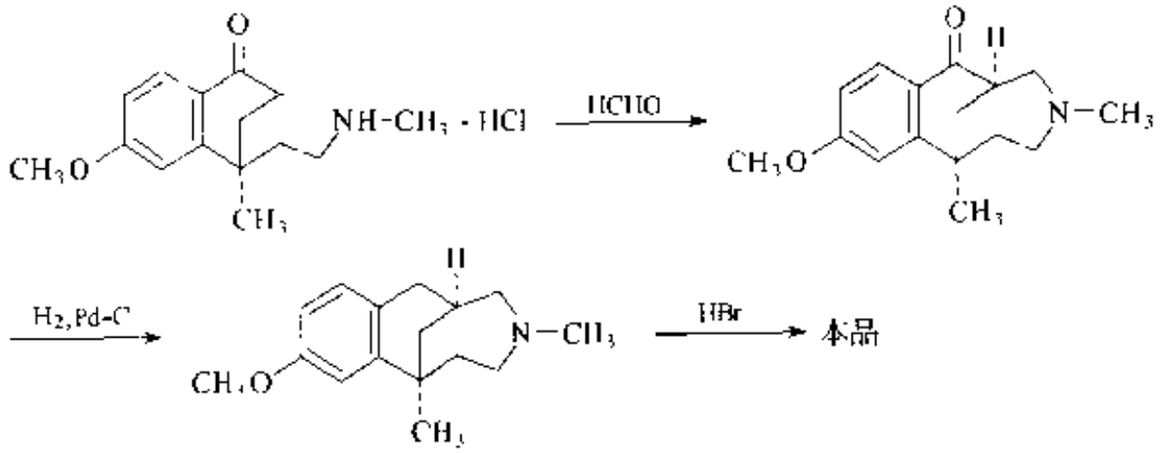


**分子式** $C_{15}H_{21}NO$

**相对分子质量** 231.34

**性状** 氢溴酸依他佐辛（Eptazocine Hydrobromide）：$C_{15}H_{21}NO\cdot HBr$，白色结晶或结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于水或甲醇，略溶于乙醇，难溶于冰醋酸或丙酮，几不溶于苯。熔点 207～210℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠 (mg/kg)：124，166，980，540 皮下注射；135，143，292，253 肌肉注射；102，115，132，96 腹腔注射；81，75，74，64 静脉注射；310，500，460，320 口服。

**制法** 下列化合物和甲醛进行 Mannich 反应，所得产物进行催化氢化，然后用氢溴酸水解得依他佐辛。




**用途** 对阿片受体有似钾激动剂的作用。用于各种癌及手术后的镇痛。

**生产厂家** 日本科研开发，1987 年上市。

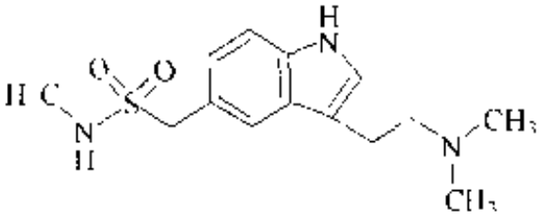
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 3673; [2] Ikeda M, Miyamoto S, Nozawa T, et al. 4-Benzazonine derivatives and process for preparation thereof. US 4008219, 1977-02-15

## 05315 舒马普坦 Sumatriptan [103628-46-2]

**其它名称** 学名：3-[2-(二甲氨基)乙基]-*N*-甲基-1*H*-吲哚-5-甲烷磺酰胺；3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-*N*-methyl-1*H*-indole-5-methanesulfonamide

别名：舒马曲坦；GR-43175；GR-43175C；Imigran、Imitrex

**结构式**



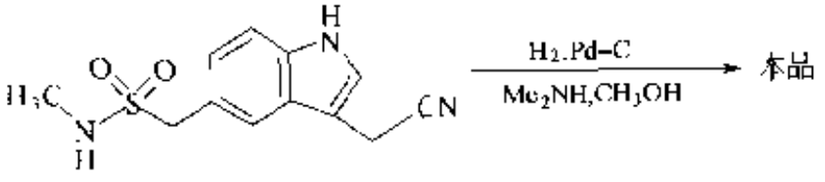
**分子式**　$C_{14}H_{21}N_3O_2S$

**相对分子质量**　295.41

**性状**　白色结晶性粉末，易溶于水。熔点 169～171℃。

琥珀酸舒马普坦（Sumatriptan Succinate）：$C_{14}H_{21}N_3O_2S\cdot C_4H_6O_4$　[103628-48-4]。熔点 165～166℃。

**制法**　下列腈化物在二甲胺的甲醇溶液中，10%钯-炭催化下，室温氢化 24h，得舒马普坦。




**用途**　为 5-羟色胺受体活动药，主要作用方式为选择性地收缩颅侧血管。用于偏头痛。

**生产厂家**　英国 Glaxo 公司开发，1991 年上市。

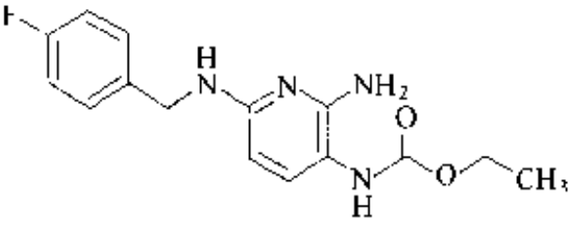
**参考资料**　[1] Oxford A W. Indole derivative. US 5037845, 1991-08-06; [2] Dowle M D and Coates I H. Heterocyclic compounds. US 4816470, 1989-03-28; [3] Merck Index 12th: 9172; [4] Holman N J and Friend C L. Processes for the preparation of sumatriptan and related compounds. WO 0134561, 2001-05-17

## 05316　氟吡汀　Flupirtine　[56995-20-1]

**其它名称**　学名：2-氨基-6-[(*p*-氟苄基)氨基]-3-吡啶氨基甲酸乙酯；[2-Amino-6-[[(4-fluorophenyl)methyl]amino]-3-pyridinyl]carbamic acid ethyl ester

别名：氟必定；氟吡啶；D-9998；Katadolon

**结构式**




**分子式**　$C_{15}H_{17}FN_4O_2$

**相对分子质量**　304.32

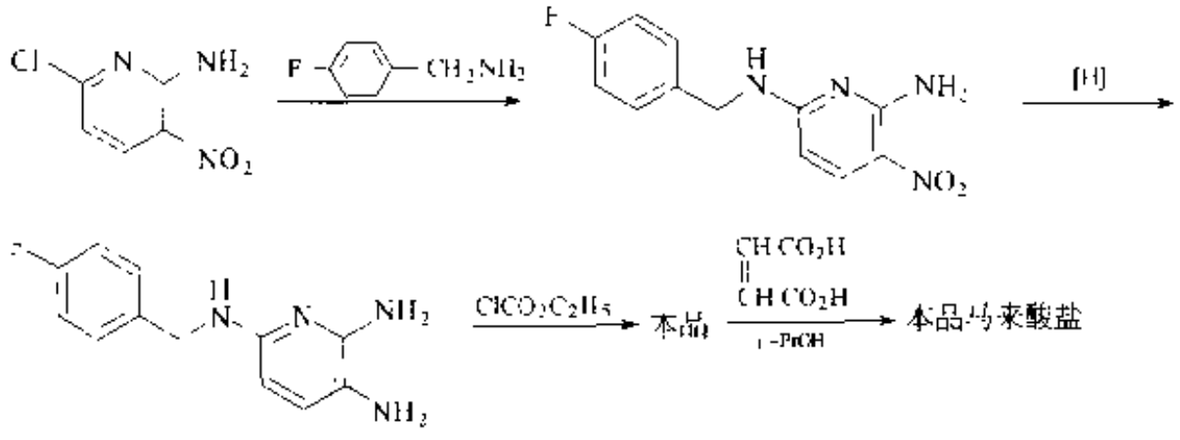
**性状**　从异丙醇结晶，熔点 115～116℃。5%乙醇溶液是无色的，但暴露在空气中 20h 后变成绿色。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：617，1660 口服。

盐酸氟吡汀（Flupirtine Hydrochloride）：$C_{15}H_{17}FN_4O_2\cdot HCl$。从水结晶，熔点 214～215℃。

马来酸氟吡汀（Flupirtine Maleate）：$C_{15}H_{17}FN_4O_2\cdot C_4H_4O_4$。[75507-68-5]。从异丙醇得无色结晶，熔点 175.5～176℃。为结晶体 A 和 B 的混合物；最好含

60%～90%的 A。

**制法**　2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶和对氟苄胺反应，生成的产物再还原，氯甲酸乙酯酰化，最后和马来酸在异丙醇中作用，得马来酸氟吡汀




**用途**　作用于中枢，但无抑制呼吸或镇咳等阿片样特性。用于手术、外伤、烧伤所致的疼痛以及牙痛等作短期治疗之用。

**生产厂家**　德国 Chemiewerk Hamburg 公司开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4227；[2] Olbrich A, Emig P, Kutscher B, et al. Process for the preparation of pure flupirtine maleate and it's a modification. US 5959115, 1999-09-28；[3] von Rebenburg W deceased and Pauluhn S. 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-（*p*-fluoro-benzylamino）-pyridinemaleate. US 4481205, 1984-11-06

## 第四节　精神病治疗药

精神病治疗指用于治疗精神分裂症、抑郁症及焦虑不安等主要影响精神及行为的药物，按临床可分为抗精神病药、抗抑郁药及抗焦虑药三大类。

抗精神病药，又称抗精神分裂症药、心神安宁药或强安定药，用于控制精神分裂症，减轻患者的激动、敌意、好斗，以及改善妄想、幻觉及感觉错乱等。按化学结构分类，抗精神病药可分为噻嗪类、噻吨类、丁酰苯类、二苯基丁基哌啶类、苯酰胺类、二苯并氮杂䓬类、吲哚类等。

抗抑郁药，也称情绪安定药或精神兴奋药。其主要作用是抑制神经末梢生物胺（主要是5-羟色胺）的再吸收和抑制单胺氧化酶。抗抑郁药可分为三环类化合物、单胺氧化酶抑制剂及其它类型等。抗抑郁药的发展比较快，其结构也非常繁多。

抗焦虑药，也称弱安定药，是能缓解不安、紧张等状态的一类药物。其作用可能是在中脑边缘叶降低去甲肾上腺素及5-羟色胺的更新代谢，增强 γ-氨基丁酸的活性。按化学结构分类，抗焦虑药可分为氨基甲酸酯类、苯并二氮杂䓬类和非苯并二氮杂䓬类。其中以苯并二氮杂䓬类抗焦虑药的数量最多。

得纯的顺式体。

**用途**　为氯哌噻吨的顺式异构体，用于老年性痴呆所致的不安和精神错乱、急慢性精神分裂症、躁狂以及极端兴奋性愚钝者的兴奋状态。

**生产厂家**　丹麦 Lundbeck 公司开发，1987 年上市。

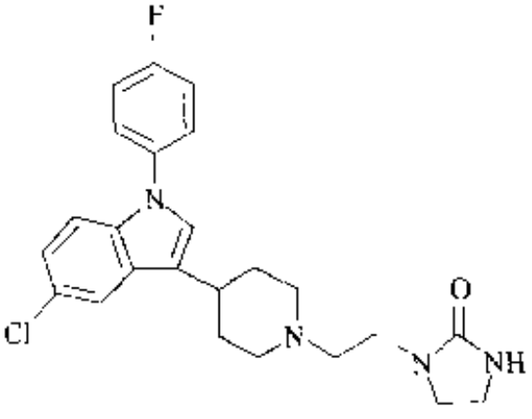
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2455; [2] Lassen N. Alpha-isomer of 2-chloro 9 [3'(N-2-hydroxyethylpiperazino-N)-propylidene] thiaxanthene, carboxylic acid esters thereof and acid addition salts of these compounds. US 3996211, 1976-12-07

## 05409　舍吲哚　Sertindole　[106516-24-9]

**其它名称**　学名：1-[2-[4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1*H*-吲哚-3-基]-1-哌啶基]乙基]-2-咪唑啉酮；1-[2-[4-[5-Chloro-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-imidazolidinone

别名：LU-23-174；Serdolect

**结构式**

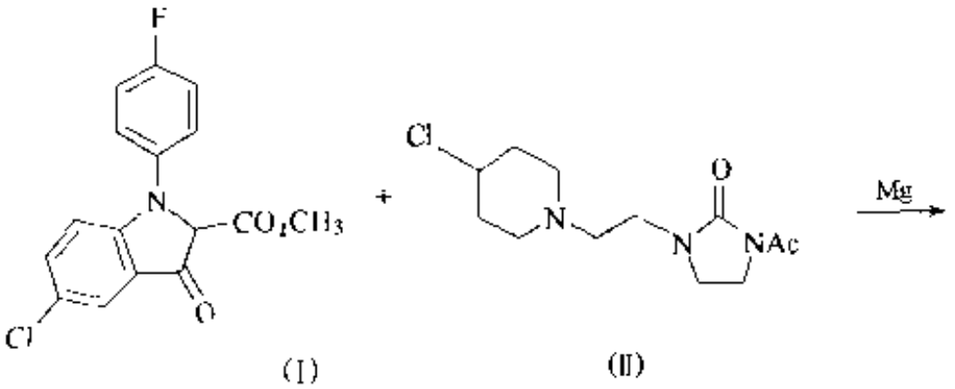


**分子式**　$C_{24}H_{26}ClFN_4O$

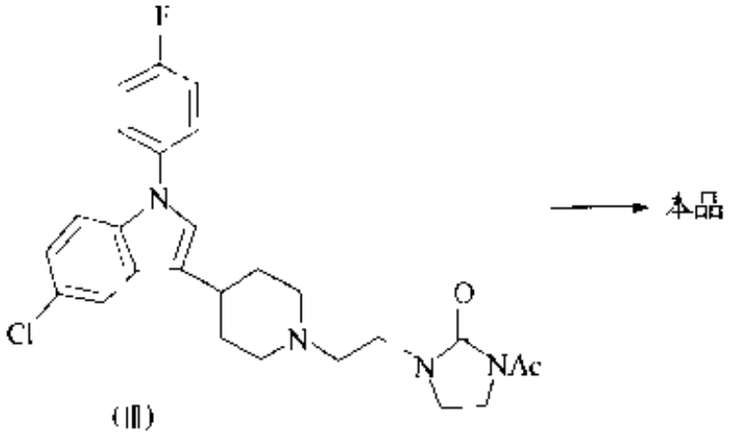
**相对分子质量**　440.95

**性状**　从丙酮结晶，熔点 154 ~ 155℃；或从异丙醇-乙酸乙酯中结晶，熔点 166℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）进行格氏反应后，生成物（Ⅲ）水解，即得产物。



(Ⅰ)　(Ⅱ)




(Ⅲ)

**用途**　为 $5HT_2$-$D_2$ 拮抗剂。用于治疗精神分裂症。

**生产厂家**　丹麦 Lundbeck 公司开发，1996 年在英国上市。

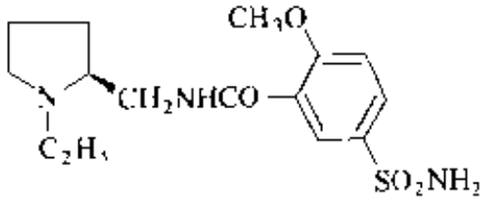
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8611; [2] Bech Sommer M. Method of *manufacturing* sertindole. WO 9851685, 1998-11-19; [3] Perregaard J K. 1- (4′-Fluorophenyl) -3,5-substituted indoles useful in the treatment of psychic disorders and pharmaceutical compositions thereof. US 4710500, 1987-12-01

## 05410　左舒必利　Levosulpiride　[23672-07-3]

**其它名称**　学名：(*S*)-(−)-5-(氨基磺酰基)-*N*-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺；(*S*)-(−)-5-(Aminosulfonyl)-*N*-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxybenzamide

别名：S-(−)-Sulpiride, Levobren, Levopraid

**结构式**



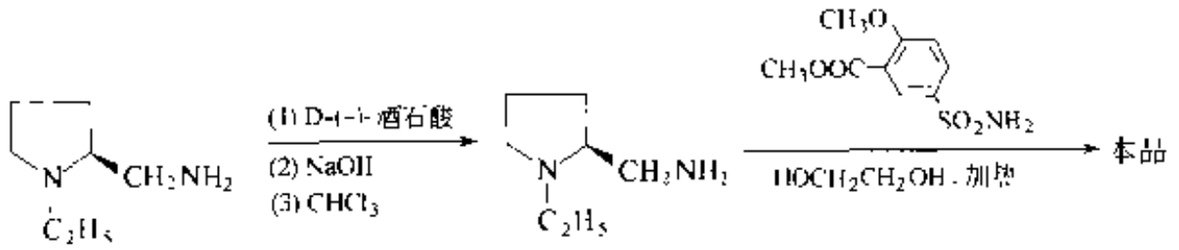

**分子式**　$C_{15}H_{23}N_3O_4S$

**相对分子质量**　341.42

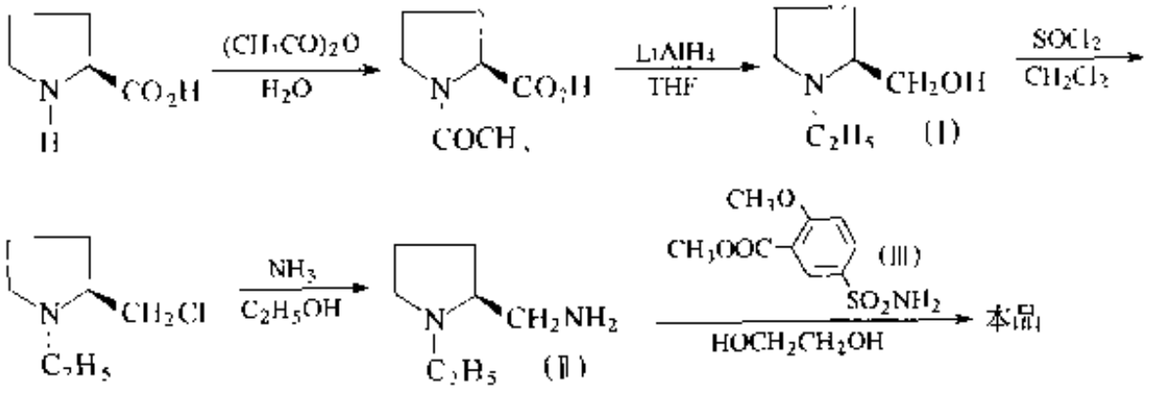
**性状**　无色结晶性粉末，无味。几不溶于甲醇、乙醚、氯仿、苯或水。熔点 185～187℃，急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠、大鼠 (mg/kg)：2450，2600 口服；210，270 腹腔注射。

**制法**　方法 1：其制备和舒必利相同，只不过是 2-氨甲基-1-乙基吡咯烷在和 2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酸甲酯反应前，先进行化学拆分，得 S 型后再反应。室温下，把消旋的 2-氨甲基-1-乙基吡咯烷滴加到D-(−)-酒石酸的水溶液中，搅拌。再加入无水乙醇，在冰箱中放置过夜。滤集固体，和甲醇一起回流，热滤，干燥得酒石酸盐，收率 36.8%。该盐和氢氧化钠水溶液于室温下搅拌，氯仿萃取萃取液干燥后浓缩，减压蒸馏，收集 65℃/2.0kPa 的馏分，得(*S*)-(−)-2 氨甲基-1-乙基吡咯烷，收率 43.5%。得到的 S 型的吡咯烷，和 2-甲氧基-5-氨基磺酰

苯甲酸甲酯在乙二醇中，于120℃搅拌。冷至5℃过滤，得到的粗品用95%乙醇重结晶，得左舒必利，收率72.6%，熔点184～186℃，$[\alpha]_D^{25}$ 66.4°（$C=0.5$，二甲基甲酰胺）。




方法2：以左旋脯氨酸为原料，经酰化、还原、氯化、氨化和缩合五步反应得左舒必利。L-脯氨酸溶于水，滴加乙酐。在90℃搅拌，冷却，抽滤，少量冰水洗。滤液浓缩至1/2体积，加异丙醇。滤集结晶，干燥得酰化产物L-N-乙酰脯氨酸，收率90%。将其溶于四氢呋喃中，缓慢滴入氢化铝锂的四氢呋喃溶液，回流。在冰浴冷却下，先滴加四氢呋喃和水的混合液，再滴加20%氢氧化钠溶液。过滤，滤液干燥，再过滤。蒸出溶剂，收集76～78℃/2.0kPa馏分，得化合物（Ⅰ），收率79.8%。将化合物（Ⅰ）溶于二氯甲烷，在冰浴冷却下，缓慢滴加氯化亚砜，室温搅拌后再回流。浓缩至干，加入无水乙醇-氨溶液，20℃搅拌。蒸去溶剂，加入水，50%氢氧化钠调至pH值10。乙醚提取，干燥，过滤，蒸去溶剂，收集70～74℃/1.6kPa馏分，得化合物（Ⅱ），收率65%。化合物（Ⅱ）和化合物（Ⅲ）溶于乙二醇，在80～85℃搅拌，并蒸出生成的甲醇。冷却，过滤，乙醇重结晶，得左舒必利，收率75%，熔点186～187℃，$[\alpha]_D^{20}$ -68.79°（$C=1$%，二甲基甲酰胺）。




**用途**　为舒必利的左旋体，二者作用和用途相似，但左舒必利的用量仅一半或更少，因而毒副作用亦小。

**生产厂家**　意大利Ravizza公司开发，1987年上市。

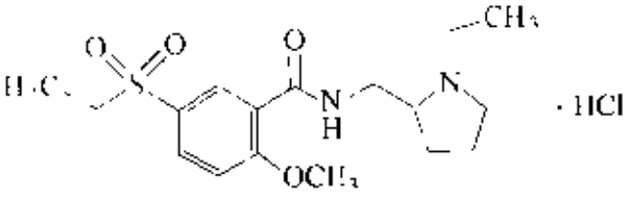
**参考资料**　[1] 蒋忠良，栾家国，施宪法，曹锡隶，符建平. 左舒必利的合成. 中国医药工业杂志，1996，27（11）：485～486；[2] Merck Index 12th：9163；[3] 曹庆先，武卫，钱明，陈学军. 左旋舒必利的合成. 中国药科大学学报，1995，26（6）：380～381

## 05411　盐酸舒托必利　Sultopride Hydrochloride　[23694-17-9]

**其它名称**　学名：N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰)-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐；N-[(1-Ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethylsulfonyl)-2-methoxybenzamide hydrochloride

别名：LIN-1418；Barnetil；Barnotil

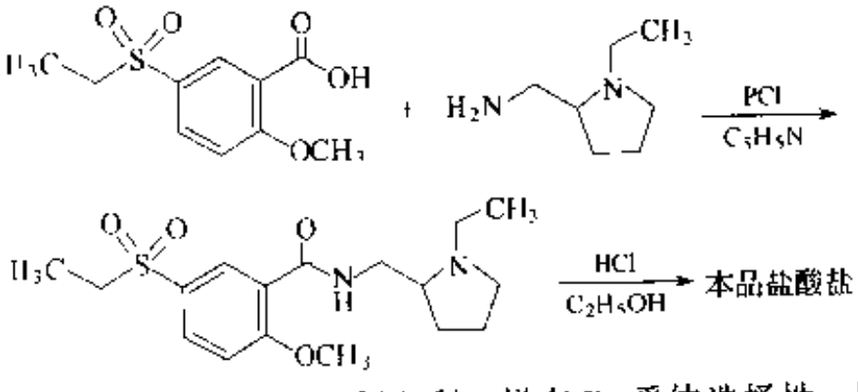
**结构式**



**分子式**　$C_{17}H_{26}N_2O_4S\cdot HCl$　　**相对分子质量**　390.92

**性状**　从甲乙酮中结晶，熔点 181～182℃；也有从乙醇结晶，熔点 190℃。

**制法**　17.22g 的 N-乙基-α-氨基甲基吡咯烷溶于 360ml 吡啶，在室温加入 3.51g 三氯化磷溶于 40ml 吡啶的溶液。搅拌 1h 后，加入 10g 的 2-甲氧基-5-乙基磺酰基苯甲酸，加热回流 4.5h。冷却，减压浓缩，剩余物溶于 200ml 的 20% 氢氧化钠溶液。用 200ml 氯仿提取，提取液干燥，过滤，减压浓缩。剩余物溶于 150ml 乙醇，用盐酸酸化。过滤析出的氯化物，室温干燥，再用 100ml 无水乙醇重结晶，得 7.2g 盐酸舒托必利，熔点 190～193℃。



**用途**　有多巴胺受体阻断作用，和舒必利一样有 $D_2$ 受体选择性。用于精神分裂症和躁狂症。

**生产厂家**　Delagrange 公司开发，1989 年上市。

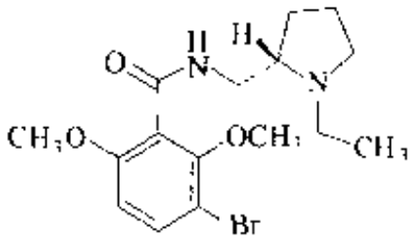
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9168；[2] Societe d'etudes scientifiques et industrielles de. 2-Methoxy-5-alloylsulphonyl benzamides. GB 1394559, 1975-05-21；[3] Bulteau G, Acher J and Momer J C. Process of producing 2,5-disubstituted benzamides. US 3975434, 1976-08-17；[4] Madding G D. Process for preparing certain azapirones. US 5521313, 1996-05-28

## 05412　瑞莫必利　Remoxipride　[80125-14-0]

**其它名称**　学名：(S)-3-溴-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-2,6-二甲氧基苯甲酰胺；(S)-3-Bromo-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,6-dimethoxybenzamide

别名：A-33547；FLA-731；Roxiam

**结构式**



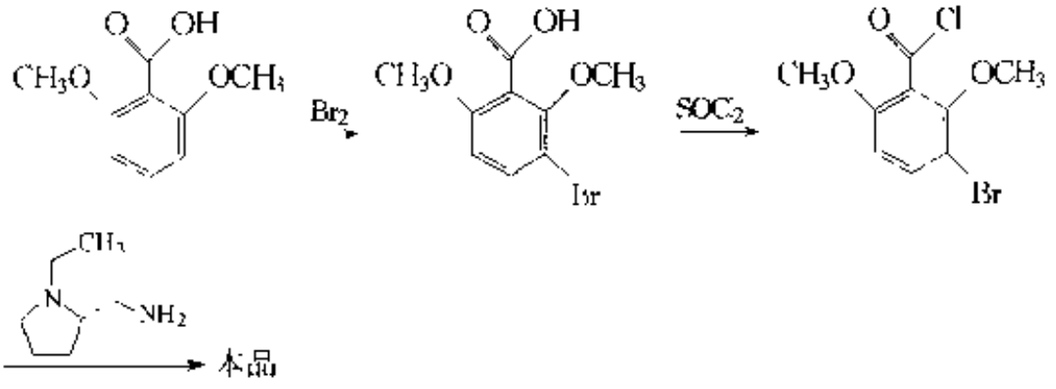
**分子式**　$C_{16}H_{23}BrN_2O_3$

**相对分子质量**　371.27

**性状**　$[\alpha]_D^{20}-64°$（C=2，乙醇）。

盐酸瑞莫必利（Remoxipride Hydrochloride）：$C_{16}H_{23}BrN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$，[73220-03-8]，白色至类白色结晶性粉末。在105℃失水；熔点173℃，$[\alpha]_D^{20}$ 11°（C=2，水）。pKa 8.9。UV最大吸收（分别在水，乙醇，0.1mol/L盐酸中）：286，287，286nm（ε 2280，2260，2280）。溶解度（mg/ml）：水300，乙醇400，二氯甲烷80，丙酮20。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（μmol/kg）：794 腹腔注射。

**制法**　2,6-二甲氧基苯甲酸先溴化，得到3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酸。然后用二氯亚砜氯化为相应的苯甲酰氯，再和2-氨甲基-1-乙基吡咯烷反应，得瑞莫必利。




**用途**　抗精神病药，对多巴胺受体的亚型 $D_2$ 有高度的选择性，可阻断多巴胺与 $D_2$ 受体的结合，但对非多巴胺的神经介质如5-羟色胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、组胺、GABA的受体的亲和性很低或没有，因而减少了许多副作用。用于急、慢性精神分裂症和以妄想、幻觉和思维紊乱为主要症状的其它精神病的治疗。

**生产厂家**　瑞典Astra公司开发，1990年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8301；[2] Florvall G L and Ogren S O. 2,6-Dialkoxybenzamides, intermediates, pharamaceutical compositions and methods for treatment of psychotic disorders. US 4232037, 1980-11-04；[3] Florvall G L and Ogren S O. 2,6-Dialkoxybenzamides, intermediates, pharamaceutical compositions and methods for treatment of psychotic disorders. CA 1109484, 1981-09-22

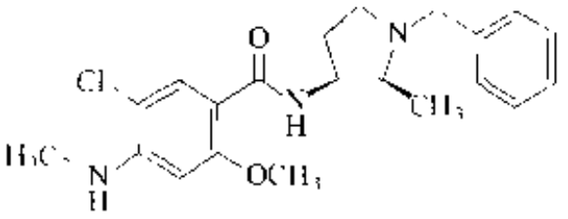
## 05413　奈莫必利　Nemonapride　[75272-39-8]

**其它名称**　学名：顺-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基氨基)-*N*-[2-甲基-2-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]苯甲酰胺；*cis*-5-Chloro-2-methoxy-4-(methylamino)-*N*-[2-methyl-2-

(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl] benzamide

别名：Emonapride；YM 09151-2；Emilace

**结构式**

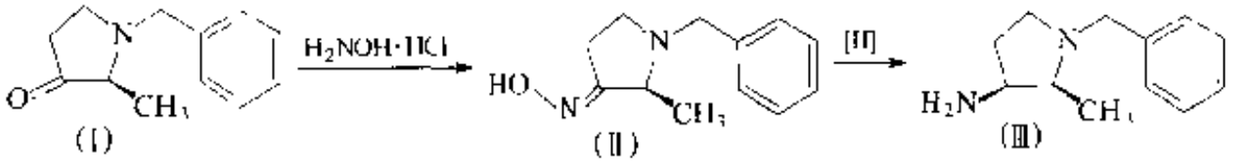


**分子式**　$C_{21}H_{26}ClN_3O_2$

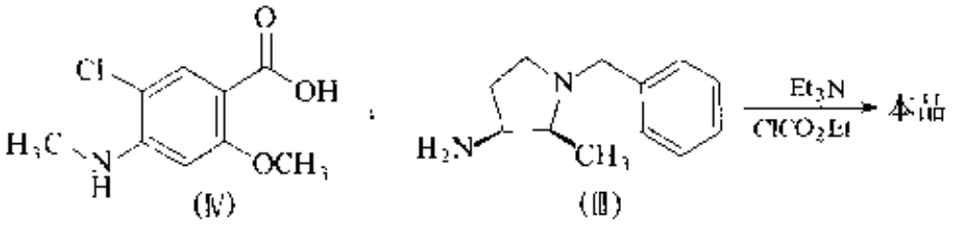
**相对分子质量**　387.91

**性状**　白色结晶或结晶性粉末，无臭。易溶于氯仿或冰醋酸，较难溶于甲醇或乙醇，难溶于乙醚，几不溶于水。熔点 152～153℃；熔点 150℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）先和盐酸羟胺反应后，再还原得到化合物（Ⅲ）。



2.15g 化合物（Ⅳ）和 1.12g 三乙胺混合，在 -10～-40℃加入 1.2g 氯甲酸乙酯，搅拌 3h。然后加入 2.1g 化合物（Ⅲ），反应得到 3.1g 奈莫必利。



**用途**　选择性的阻滞 $D_2$-多巴胺受体，抑制中枢多巴胺神经系统。用于精神分裂症的治疗

**生产厂家**　日本山之内公司开发，1991 年上市。

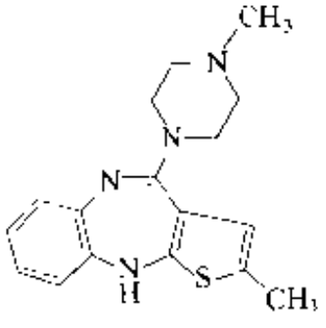
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6533；[2] Iwanami S, Iwanami S and Usuda S. Benzamide derivatives. US 4210660, 1980-07-01

## 05414　奥氮平　Olanzapine　[132539-06-1]

**其它名称**　学名：2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10*H*-噻吩并[2,3-*b*][1,5]苯并二氮杂䓬；2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10*H*-thieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepine

别名：LY-170053；Lanzac；Zyprexa

**结构式**

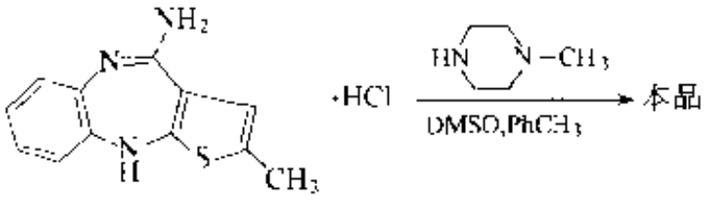


**分子式**　$C_{17}H_{20}N_4S$

**相对分子质量**　312.44

**性状**　从乙腈结晶，熔点 195℃。

**制法**　4-氨基-2-甲基-10*H*-噻吩并［2，3-*b*］［1，5］苯并二氮杂䓬盐酸盐和 N-甲基哌嗪，在二甲亚砜和甲苯中，氮气保护下回流 20h，得到奥氮平。




**用途**　为 $5HT_2$-$D_2$ 拮抗剂。用于治疗精神分裂症。

**生产厂家**　美国 Lilly 公司开发，1996 年在美国上市。

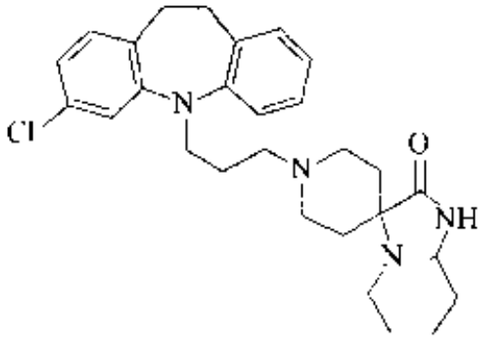
**参考资料**　［1］Merck Index 12th：6959；［2］Chakrabarti J K，Hotten T M and Tupper D E. Pharmaceutical compounds. EP 454436，1991-10-30；［3］Chakrabarti J K，Hotten T M and Tupper D E. 2-Methyl-thieno-benzodiazepine. US 5229382，1993-07-20；［4］Bunnell C A，Larsen S D，Nichols J R，et al. Intermediates and process for preparing olanzapine. EP 831098，1998-03-25；［5］Bunnell C A，Larsen S D，Nichols J R，et al. Intermediates and process for preparing olanzapine. US 6020487，2000-02-01

## 05415　莫沙帕明　Mosapramine　［89419-40-9］

**其它名称**　学名：（±）-1′-［3-（3-氯-10，11-二氢-5*H*-二苯并［*b*，*f*］氮杂䓬-5-基）丙基］六氢螺［咪唑并［1，2-*a*］吡啶-3（2*H*），4（-哌啶］-2-酮；（±）-1′-［3-（3-Chloro-10，11-dihydro-5*H*-dibenz［*b*，*f*］azepin-5-yl）propyl］hexahydrospiro［imidazo［1，2-*a*］pyridine-3（2*H*），4′-piperidin］-2-one

别名：氯吡拉敏，Clospipramine，Y-516，Cremin

**结构式**

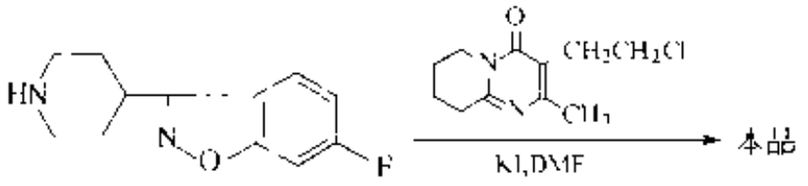



**分子式**　$C_{28}H_{35}ClN_4O$

**相对分子质量**　479.06

**性状**　二盐酸莫沙帕明（Mosapramine Dihydrochloride）：$C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$，［98043-60-8］。白色结晶，熔点 271℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠（mg/kg）：1008，1293 口服；74，116 腹腔注射；1147，1264 皮下注射。

**制法**　由化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）在碳酸钾存在下，于乙醇中加热，可得莫沙帕明。




**用途**　有 $5HT_2$ 受体和 $D_2$ 受体的拮抗作用。用于急慢性精神分裂症

**生产厂家**　Janssen 公司开发，1993 年上市。

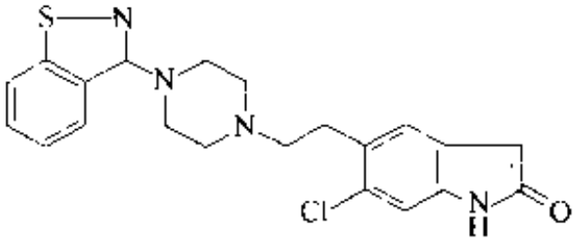
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8397; [2] Kennis L E J and Vandenberk J K. Novel 1,2-benzisoxazol-3-yl and 1,2-benzisothiazol 3 yl derivatives. EP 196132, 1986-10-01; [3] Kennis L E J and Vandenberk J. 3-Piperidinyl-substituted 1,2-benzisoxazoles and 1,2-benzisothiazoles. US 4804663, 1989-02-14

## 05417　齐拉西酮　Ziprasidone　[122883-93-6]

**其它名称**　学名：5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-6-氯-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮；5-[2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

别名：Zeldox

**结构式**

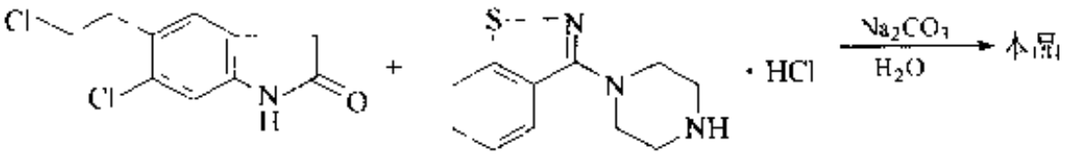



**分子式**　$C_{21}H_{21}ClN_4OS$

**相对分子质量**　412.93

**性状**　盐酸齐拉西酮（Ziprasidone Hydrochloride）：$C_{21}H_{21}ClN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$，[122883-93-6]。

**制法**　往烧瓶中加入 25ml 水和 6.91g 碳酸钠，搅拌使成溶液。加入 4.68g 5-(2-氯乙基)-6-氯-1,2-二氢-2*H*-吲哚-2-酮和 4.90g 3-哌嗪基-1，2-苯并异噻唑盐酸盐，在 100℃ 回流 14h，取样进行 HPLC 测试，继续回流 2h。然后冷却至 20℃，搅拌 1h。过滤收集产物，尽量抽干，然后将其和 25ml 异丙醇一起搅拌少许。过滤收集产物，以小量异丙醇洗，真空干燥，得 7.29g 产物，收率 92.1%，纯度 98.6%。




**用途**　为 5-HT 激动剂和 $D_2$ 拮抗剂，用于治疗精神分裂症。

**生产厂家**　美国辉瑞（Pfizer）公司开发，2000 年 9 月首次在瑞典上市。

**参考资料**　[1] Busch F R, Bowles P, John D, et al. Process for preparing aryl piperazinyl-het-

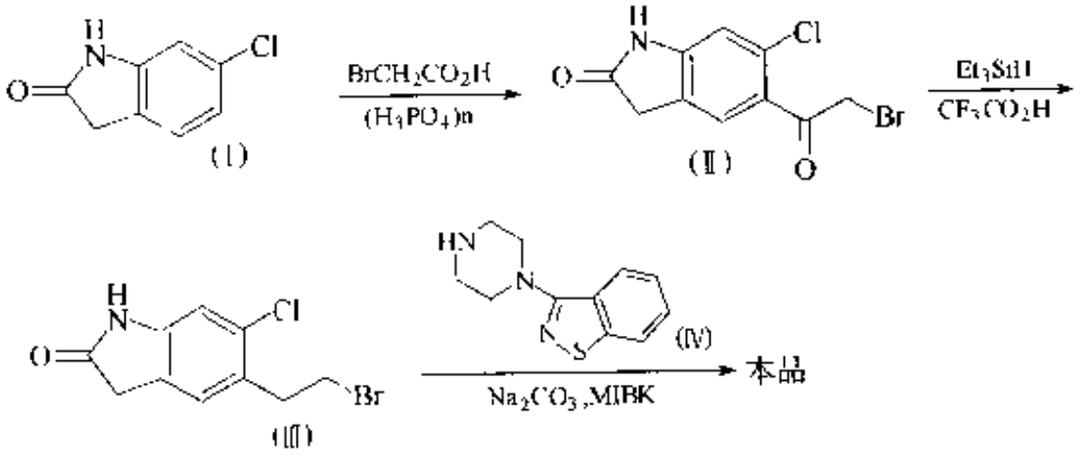
erocyclic compounds with a piperazine salt. US 5338846, 1994-08-16; [2] Bowles P. Process for preparing aryl piperazinyl-heterocyclic compounds. US 5206366, 1993-04-27; [3] Allen D J M, Busch F R, Diroma S A and Godek D M. Monohydrate of 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1, 3-dihydro-2*H* indol-2-one hydrochloride. EP 586191, 1994-03-09

## 05418　噻帕西酮　Ziprasidone　[146939-27-7]

**其它名称**　别名：CP-88059；CP-88059-1

**性状**　盐酸噻帕西酮：$C_{21}H_{21}ClN_4OS\cdot HCl\cdot H_2O$。[138982-67-9]，也以半水合物出现，熔点>300℃。

**制法**　6-氯-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮（Ⅰ）和溴乙酸在多聚磷酸作用下，进行酰化反应，得到化合物（Ⅱ）。再和二乙基氢化硅及三氟乙酸，在室温下搅拌，得到化合物（Ⅲ）。最后和*N*-(3-苯并异噻唑基）哌嗪，在含碳酸钠的 MIBK 中反应，得到产物。




**用途**　精神抑制药。多巴胺 $D_2$-血清素 5-$HT_2$ 拮抗剂。

**生产厂家**　Pfizer 开发。

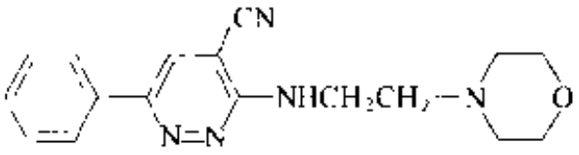
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10304; [2] Lowe Ⅲ J A and Nagel A A. Piperazinyl-heterocyclic compounds. EP 281309, 1988-09-07; [3] Lowe Ⅲ J A and Nagel A A. Aryl piperazinyl-($C_2$ or $C_4$) alkylene heterocyclic compounds having neuroleptic activity. US 4831031, 1989-05-16; [4] Fox D E, Lambert J F, Sinay T G Jr, et al. Process and intermediates for preparing 3-(1-piperazinyl)-1,2 benzisothiazole. WO 9717336, 1997-05-15

## 05419　巴嗪普令　Bazinaprine　[94011-82-2]

**其它名称**　学名：3-[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基]-6-苯基-4-哒嗪腈；3-[[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]amino]-6-phenyl-4-pyridazinecarbonitrile

别名：巴泽若宁；SR 95191

**结构式**



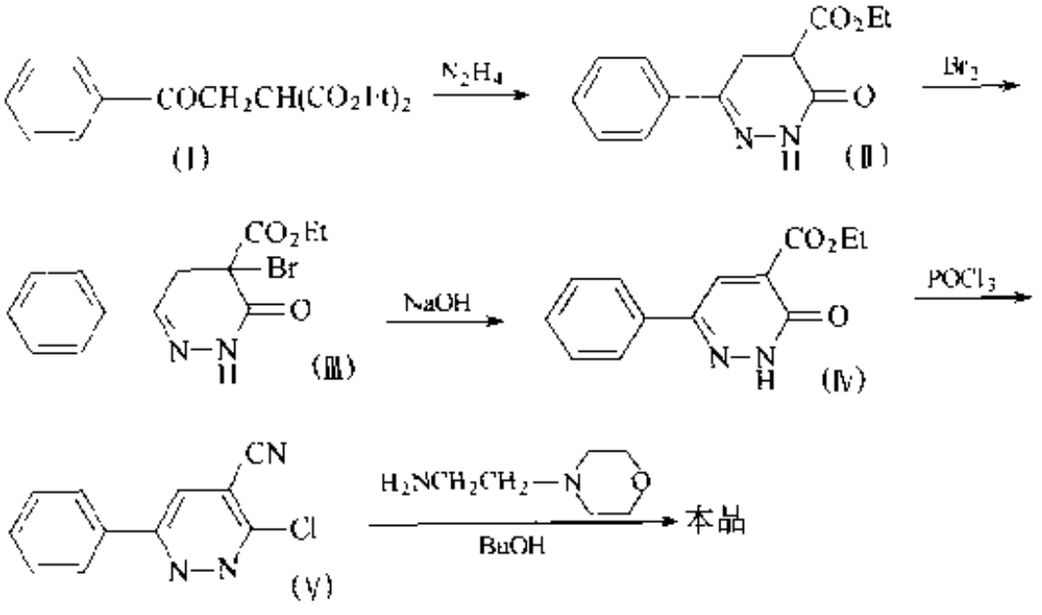
**分子式**　$C_{17}H_{19}N_5O$

**相对分子质量**　309.37

**性状**　黄色固体，熔点 138℃。

二盐酸巴嗪普令（Bazinaprine Dihydrochloride）：$C_{17}H_{19}N_5O\cdot 2HCl$。结晶，熔点 144℃（分解）。

**制法**　化合物（Ⅰ）和肼进行缩合环合，得到化合物（Ⅱ）。再溴化得化合物（Ⅲ），然后脱溴化氢得化合物（Ⅳ）。化合物（Ⅳ）和三氯氧磷作用，得到 3-氯-6-苯基-4-哒嗪腈和4-(2-乙氨基）吗啉（Ⅴ）。再在丁醇中加热，可得巴嗪普令。盐酸酸化可得二盐酸盐。



**用途**　单胺氧化酶抑郁剂。抗精神病药。

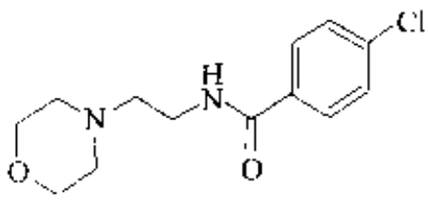
**参考资料**　Kan J P, Buziere K and Werrouth C G. Pyridazine derivatives having a psychotropic action and compositions. US 4565814, 1986-01-21

## 05420　吗氯贝胺　Moclobemide　[71320-77-9]

**其它名称**　学名：4-氯-*N*-[2-(4-吗啉基）乙基]苯甲酰胺；4-Chloro-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]benzamide

别名：吗啉氯酰胺；莫罗酰胺；Ro-11-1163；Aurorix；Manerix；Moclamine

**结构式**



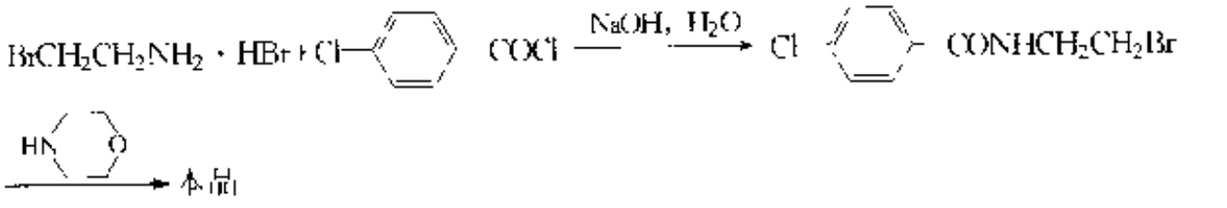
**分子式**　$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$

**相对分子质量**　268.74

**性状**　从异丙醇结晶，熔点137℃。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：707 口服。

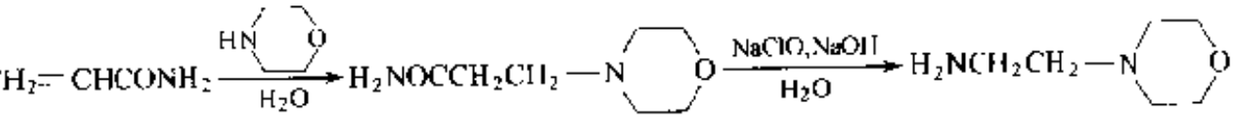
盐酸吗氯贝胺（Moclobemide Hydrochloride）：$C_{13}H_{17}ClN_2O_2 \cdot HCl$。从异丙醇结晶，熔点208℃。

**制法**　方法1：溴乙胺氢溴酸盐溶于水中和苯中，滴加5%氢氧化钠，分去水层，加入吡啶，在25℃滴加对氯苯甲酰氯。回流后放冷，抽滤、水洗、干燥，用苯重结晶，得酰胺产物，收率91.8%。该酰胺和吗啉及乙酸乙酯一起搅拌，加入水，用盐酸调至pH值1～2。分去酯层，用乙酸乙酯提取2次，水层用10%氢氧化钠中和至pH值8～9，滤集固体，用异丙醇重结晶，得白色针状结晶的吗氯贝胺，收率80.2%，熔点136～137℃。总收率可达73.6%。

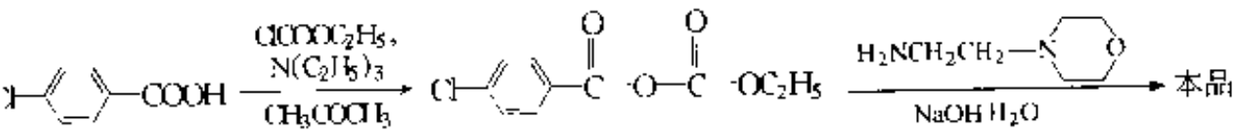


也可如下操作。溴乙胺氢溴酸盐溶于水中，在0～5℃和剧烈搅拌下，同时滴加对氯苯甲酰氯及氢氧化钠溶液。加毕继续反应，可得酰胺产物，收率98.7%。该酰胺和吗啉搅拌回流，即可简单地得到吗氯贝胺，粗品经异丙醇重结晶，收率75.3%，熔点136～137℃。总收率可达74.3%。

方法2：丙烯酰胺溶于水中，低温下和吗啉进行加成反应，生成的吗啉基丙酰胺溶液，不用经过处理，直接加入次氯酸钠的碱性溶液进行Hofmann降解，经后处理可得吗啉基乙胺，收率42.3%，沸点99～100℃/3.2kPa，$n_D^{20}$ 1.4739。

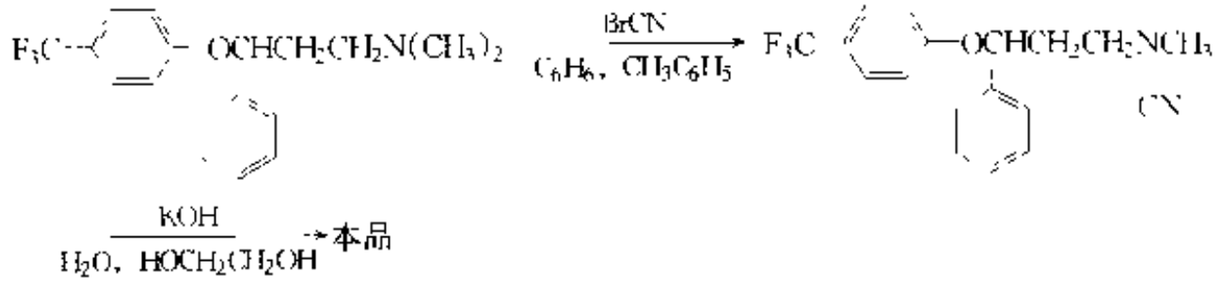


对氯苯甲酸和氯甲酸乙酯在丙酮溶液中，三乙胺存在下，反应生成对氯苯甲酰氧基甲酸乙酯，该混合酸酐有很强的反应活性，和上述得到的吗啉乙胺反应即得吗氯贝胺，收率58.9%，熔点136～137℃。该法反应步骤虽较长，但所用原料较简单：



**用途**　选择性单胺氧化酶A的可逆性抑制剂，副作用较小，耐受性好，老幼均可使用。为新一代的抗抑郁药，还可治疗儿童注意力缺乏性多动症。

甲基苯氧基）-3-苯基丙胺一起，回流（130℃）20h，然后冷却，加入500ml水后，用3份500ml乙醚萃取。合并萃取液，水洗后，用2mol/L盐酸水溶液萃取。分出萃取液后，有机层先后用1次2mol/L盐酸水溶液、3次水和1次饱和氯化钠水溶液进行萃取。所有水溶性萃取液合并，用5mol/L氢氧化钠水溶液碱化。因氟西汀不溶于碱性水溶液，故而析出。用乙醚萃取3次，合并萃取液，用饱和氯化钠水溶液洗后，干燥，减压蒸去乙醚，得6.3g氟西汀。



**用途**　新型抗抑郁药，抑制神经细胞对5-HT的再吸收。本身及其代谢产物在长期用药后的半衰期达数天之久，并很少有其它直接药理作用，因而其毒副作用很小，可能对强迫症也有效。用于伴有焦虑的各种抑郁症。

**生产厂家**　美国Eli Lilly公司开发，1988年在美国上市。江苏常州四药制药有限公司，上海中西药业股份有限公司。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4222; [2] 黄彦合，卡礼琛，黄嘉梓. 抗抑郁药氟西汀的合成. 中国药物化学杂志，1996，6（1）：56～58；[3] Magnone G. Preparation of fluoxetine hydrochloride. EP 380924. 1990；[4] Koenig T M and Mitchell D. Epimerization reaction for the production of *R*-fluoxetine. WO 0064855, 2000-11-02；[5] Kumar N, Vijayaraghavan B, Ramana K V, et al. Process for the preparation of fluoxetine hydrochloride. WO 0144166, 2001-06-21；[6] Kairisalo P J, Hukka R J and Jaervinen A H. Process for the preparation of fluoxetine. US 5166437, 1992-11-24

## 05422　坦帕明　Tampramine　[83166-17-0]

**其它名称**　学名：11-(3-二甲氨基丙基)-6-苯基-11*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]苯并二氮杂䓬；11-(3-Dimethylaminopropyl)-6-phenyl-11*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazepine

**结构式**



**分子式**　$C_{23}H_{24}N_4$

**相对分子质量**　356.47

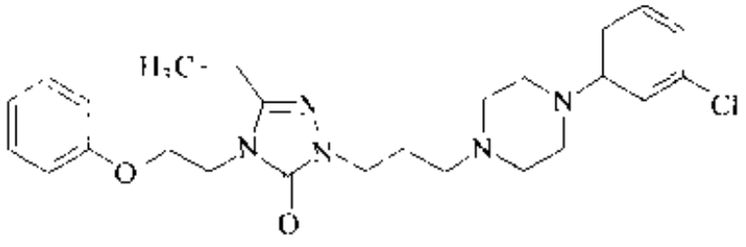
**性状**　富马酸坦帕明（Tampramine Fumarate）：$C_{23}H_{24}N_4 \cdot C_4H_4O_4$。结晶，熔点

## 05424　奈法唑酮　Nefazodone　[83366-66-9]

**其它名称**　学名：2-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-5-乙基-2,4-二氢-4-(2-苯氧基乙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；2-[3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-phenoxyethyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

别名：BMY-13754；MJ-13754-I；Dutonin；Serzone

**结构式**

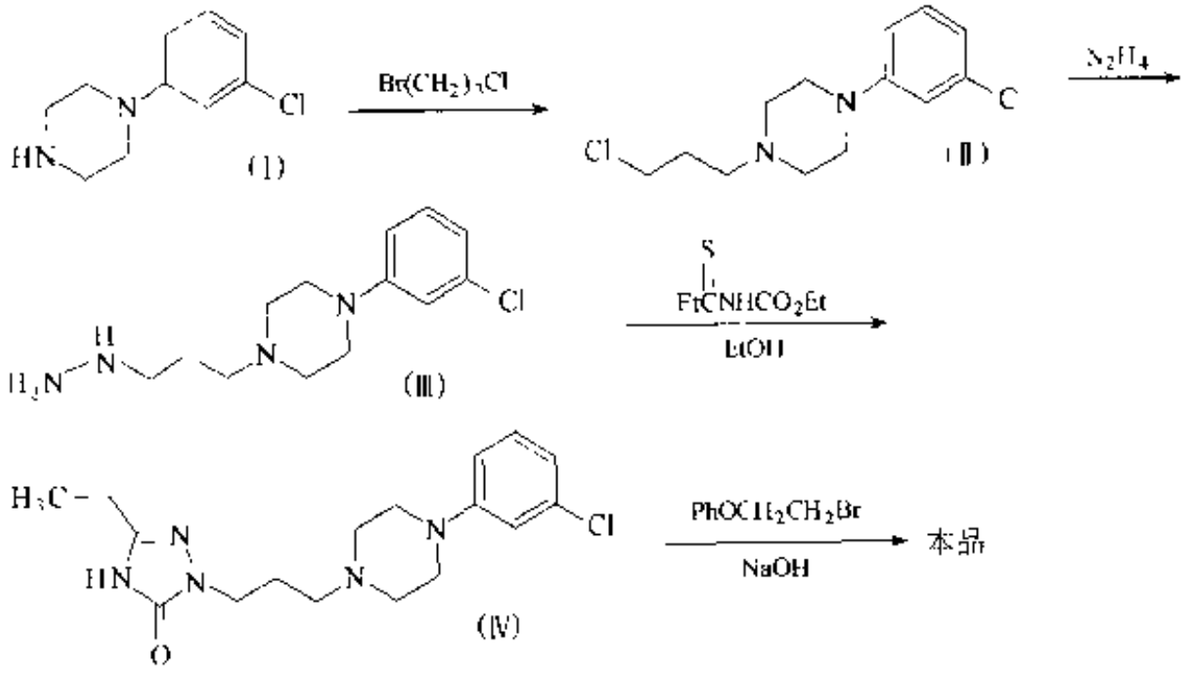


**分子式**　$C_{25}H_{32}ClN_5O_2$　　**相对分子质量**　470.01

**性状**　从异丙醇-戊烷结晶，熔点 83～84℃。

盐酸奈法唑酮（Nefazodone Hydrochloride）：$C_{25}H_{32}ClN_5O_2 \cdot HCl$，[82752-99-6]，从异丙醇中缓慢冷却，得到多晶型的结晶，熔点 186.0～187.0℃；快速冷却，得到多晶型的结晶，熔点 181.0～182.0℃。也有报道从乙醇结晶，熔点 175～177℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和 1-溴-3-氯丙烷反应，*N*-烷化得到化合物（Ⅱ），收率 66%。（Ⅱ）用肼处理，得到 92% 收率的化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）和（硫代丙酰氨基）甲酸乙酯在乙醇中反应，生成三唑（Ⅳ），收率 72%。（Ⅳ）在氢氧化钠作用下，用苯氧基乙基溴进行 *N*-烷化反应，得到奈法唑酮，收率 53%。




**用途**　抗抑郁剂，为苯基哌嗪类衍生物，对 5-HT 具有双重作用。

**生产厂家**　美国 BMS 公司开发，1995 年在加拿大首次上市。

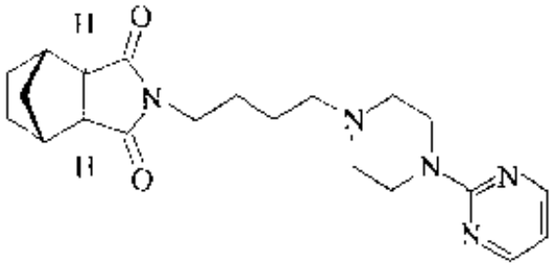
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6527; [2] Temple D L Jr and Lobeck W G Jr. Phenoxyethyl-1,2,4-triazol-3-one antidepressants. US 4338317, 1982-07-06; [3] Temple D L Jr and Lobeck W G Jr. 1,2,4-Triazol-3-one antidepressants. US 4487773, 1984-12-11; [4] Lei B, Tam T F, Kerumian K, et al. Methods for the manufacture of nefazodone. US 5900485, 1999-05-04

## 05425　坦度螺酮　Tandospirone　[87760-53-0]

**其它名称**　学名：(3*aα*,4*β*,7*β*,7*aα*)-六氢-2-[4-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]丁基]-4,7-亚甲基-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮；(3*aα*,4*β*,7*β*,7*aα*)-Hexahydro-2-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-4,7-methano-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

别名：SM-3997；Sediel

**结构式**



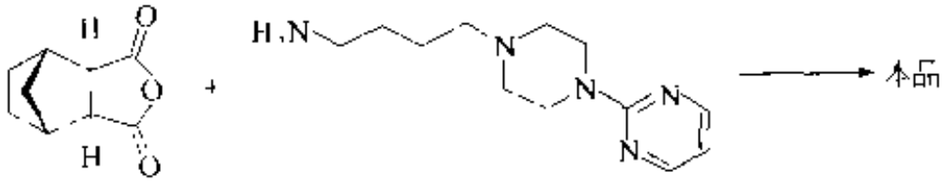
**分子式**　$C_{21}H_{29}N_5O_2$　　**相对分子质量**　383.49

**性状**　从甲苯-正己烷结晶，熔点 112～113.5℃。

柠檬酸坦度螺酮（Tandospirone Citrate）：$C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$，[112457-95-1]

盐酸坦度螺酮（Tandospirone Hydrochloride）：$C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot HCl$。从异丙醇结晶，熔点 227～229℃。

**制法**　原冰片烷和 1-(4-氨基丁基)-4-(2-嘧啶基)哌嗪反应，即得产物。




**用途**　$5HT_{1A}$部分激动剂。用于治疗忧郁症。

**生产厂家**　日本 Sumitomo 公司开发，1996 年在日本上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9219; [2] Madding G D. Process for preparing certain azapirones. US 5521313, 1996-05-28; [3] Ishizumi K, Antoku F and Asami Y. Succinimide derivatives, compositions and method of use. US 4507303, 1985-03-26; [4] Melton J. Improved, large scale process for azapirone synthesis. EP 680961, 1995-11-08

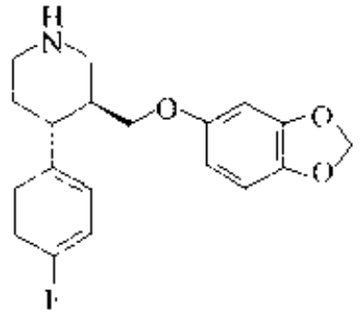
## 05426　帕罗西汀　Paroxetine　[61869-08-7]

**其它名称**　学名：反-(-)-3-[(1,3-苯并二噁茂-5-基-氧)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶；

(3*S*-*trans*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine

别名：帕罗西丁；FG-7051；BRL-29060；Aropax；Paxil；Seroxat

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{20}FNO_3$

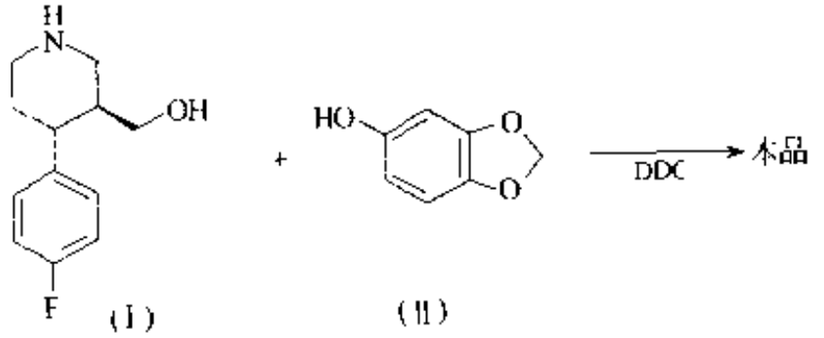
**相对分子质量**　329.37

**性状**　盐酸帕罗西汀（Paroxetine Hydrochloride）：$C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl$。微小片状结晶，熔点 118℃。

盐酸帕罗西汀半水合物（Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate）：$C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$。结晶，熔点 129～131℃。

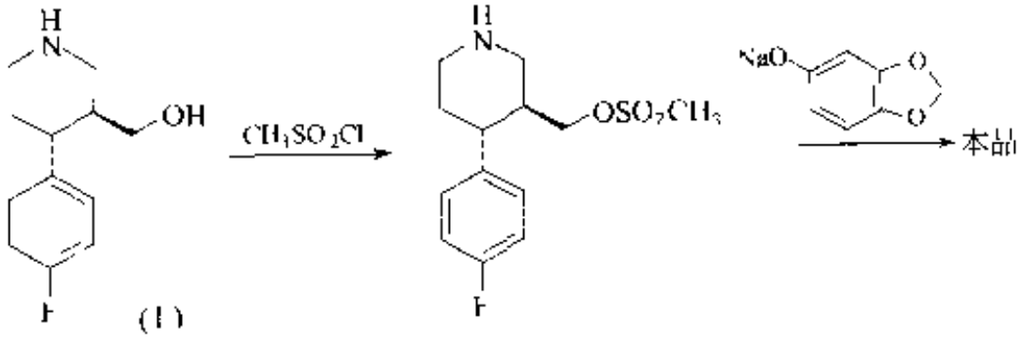
马来酸帕罗西汀（Paroxetine Maleate）：$C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot C_4H_4O_4$。从乙醇-乙醚结晶，熔点 136～138℃。$[\alpha]_D$ -87°（C=5，乙醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：845 皮下注射，500 口服。

**制法**　方法 1：化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）在二环己基碳化二亚胺（DCC）存在下，缩合得到帕罗西汀。



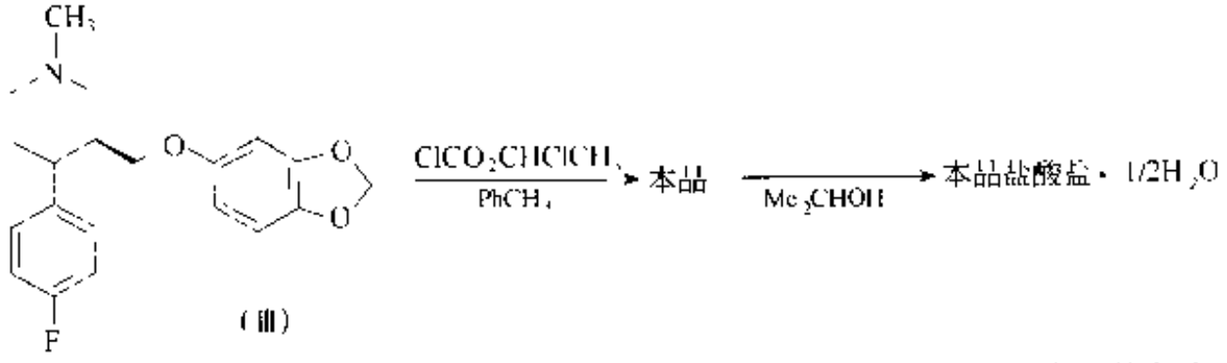

(Ⅰ)　(Ⅱ)

方法 2：化合物（Ⅰ）转化为甲磺酸酯后，再和化合物（Ⅱ）的钠盐反应，得到帕罗西汀。




(Ⅰ)

方法3：化合物（Ⅲ）或其它N-烷基取代的化合物溶于甲苯，在5℃，于15min中，加入氯甲酸（1-氯乙基）酯。加毕，搅拌18h。加入甲醇，再搅拌12h。移出溶剂，剩余物溶入热异丙醇，用活性炭和氧化铝处理，过滤，往滤液中加入水，再过滤收集析出的沉淀，即得盐酸帕罗西汀半水合物，收率92%。




(Ⅲ)

**用途**　能强力和选择性地抑制突触体对5-羟色胺的重吸收，不直接干扰任何中枢神经递质受体。用于抑郁，特别是焦虑和强迫症。

**生产厂家**　Ferosan公司开发，1988年上市。

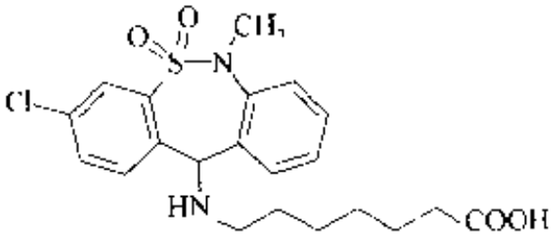
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7175; [2] Craig A S. Process for the production of paroxetine hydrochlonde acetone solvate. WO 0032595, 2000-06-08; [3] Jones D A. Process for preparation of paroxetine maleate. WO 0035873, 2000-06-22; [4] Rossi R, Turchetta S and Donnarumma M. Process for the production of paroxetine. WO 0050422, 2000-08-31; [5] Borrett G T, Crowe D, Ward N, et al. Process for the preparation of paroxetine. WO 0129031, 2001-04-26; [6] Barnes K D, Wood-Kaczmar M W, Curzons A D, et al. Anti-depressant crystalline paroxetine hydrochloride hemihydrate. US 4721723, 1988-01-26

## 05427　噻奈普汀　Tianeptine　[66981-73-5]

**其它名称**　学名：7-[(3-氯-6,11-二氢-6-甲基二苯并[*c*,*f*][1,2]硫杂氮杂䓬-11-基)氨基]庚酸 S,S-二氧化物；7-[(3-Chloro-6,11-dihydro-6-methyldibenzo[*c*,*f*][1,2]thiazepin-11-yl)amino]heptanoic acid S,S-dioxide

别名：S-1574；Stablon

**结构式**

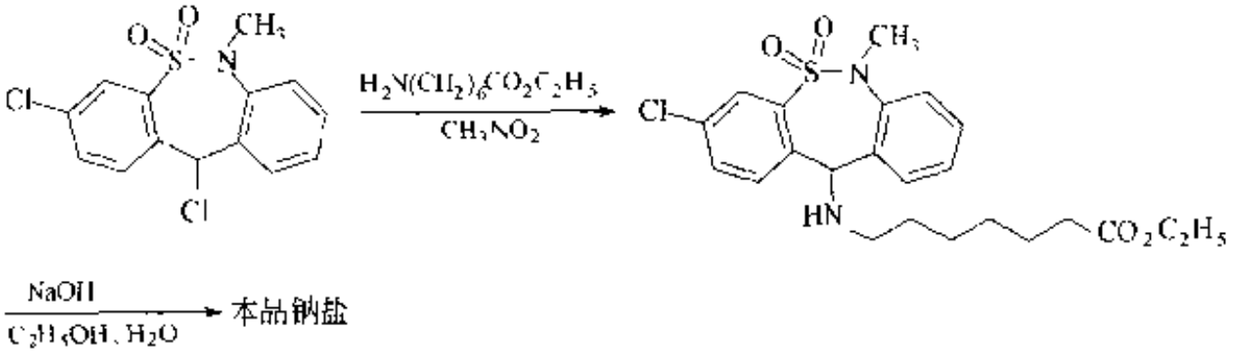



**分子式**　$C_{21}H_{25}ClN_2O_4S$　　**相对分子质量**　436.96

**性状**　噻奈普汀钠（Tianeptine Sodium）：$C_{21}H_{24}ClN_2NaO_4S$，[30123-17-2]，固体，熔点180℃。

**制法**　27.6g（0.16mol）新蒸馏过的7-氨基庚酸乙酯溶于40ml硝基甲烷，在剧烈搅拌下，把该溶液一次性加到26.2g（0.08mol）5,8-二氯-10-二氧-11-甲基二苯并[*c*,*f*]硫杂氮杂䓬悬浮于120ml硝基甲烷的溶液，在55℃加热30min。真空浓缩，剩余物溶入水，用乙醚提取，提取液浓缩至干，得36g粗酯化物

30g（0.065mol）该粗酯化物和2.8g（0.07mol）氢氧化钠在75ml乙醇和25ml水中，回流1h。减压蒸去乙醇，剩余液溶入150ml水。该水溶液用75ml氯仿提取2次后，减压蒸去水。将钠盐溶入150ml氯仿，用无水硫酸钠干燥后，加入无水乙醚使产物析出。过滤收集，用乙醚洗，50℃干燥，得13g噻奈普汀钠，熔点180℃（分解）。




**用途**　主要作用于5-HT系统，无兴奋，镇静，抗乙酰胆碱和心脏的毒性。用于抑郁症。

**生产厂家**　法国Servier公司开发，1988年上市。

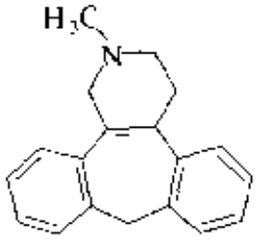
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9560; [2] Malen C, Danree B and Poignant J C. Tricyche compounds. US 3758528, 1973-09-11; [3] Malen C, Danree B and Poignant J C. Dibenzothiazefin derivatives. US 3821249, 1974-06-28; [4] Blanchard J, Turbe H and Brigot D. Process for the preparation of 11-amino-3-chloro-6, 11-dihydro-5, 5-dioxo-6-methyl-dibenzo [*c*, *f*] [1, 2] thiazepine and application to the synthesis of tianeptine. US 20010037021, 2001-11-1

## 05428　司普替林　Setiptiline　[57262-94-9]

**其它名称**　学名：2,3,4,9-四氢-2-甲基-1*H*-二苯并[3,4:6,7]环庚三烯并[1,2-*c*]吡啶；2,3,4,9-Tetrahydro-2-methyl-1*H*-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-*c*]pyridine

别名：塞替普林；MO8282；Tecipul

**结构式**



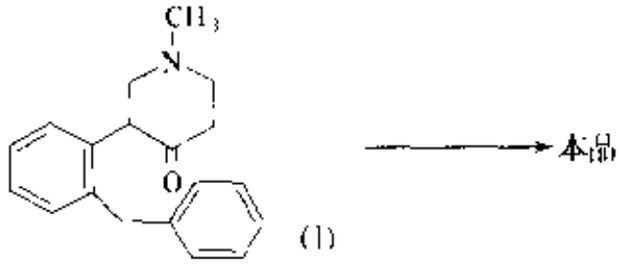

**分子式**　$C_{19}H_{19}N$

**相对分子质量**　261.36

**性状**　片状结晶。溶于乙酸乙酯、苯或氯仿，不溶于乙醇。熔点 138.5～139.5℃。

马来酸司普替林（Setiptiline Maleate）：$C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$。[57262-95-0]，白色至微黄白色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于氯仿，溶于甲醇，略溶于乙醇，微溶于水。熔点 153～158℃。

**制法**　由化合物（*I*）在多聚磷酸中加热环合而得。




(I)

**用途**　通过阻断 α-肾上腺素受体而起作用，还有拮抗可乐定和利血平的作用，以及拮抗 5-HT 的中枢作用和吗啡所致的戒断症状。用于各种忧郁型精神病及忧郁症。

**生产厂家**　日本持田公司开发，1989 年上市。

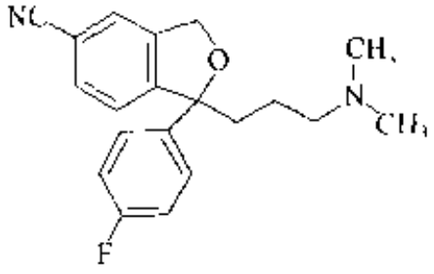
**参考资料**　Van der Burg W J. Tetracyclic pipendino derivatives. US 4002632, 1977-01-11

## 05429　西酞普兰　Citalopram　[59729-33-8]

**其它名称**　学名：1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈；1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile

别名：Nitalapram；LU-10-171；Cipramil

**结构式**




**分子式**　$C_{20}H_{21}FN_2O$

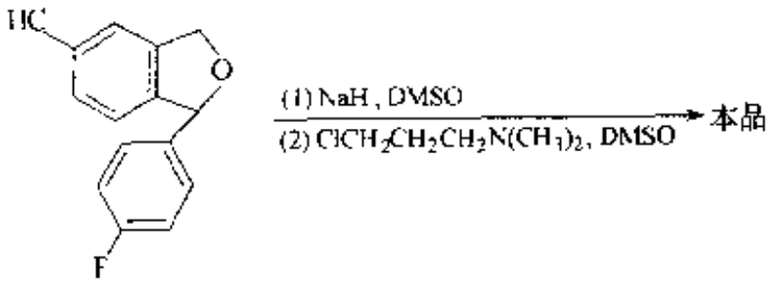
**相对分子质量**　324.40

**性状**　油状物，沸点 175～181℃/4.00Pa。

氢溴酸西酞普兰（Citalopram Hydrobromide）：$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$。[59729-32-7]。从异丙醇结晶，熔点 182～183℃。

草酸西酞普兰（Citalopram Oxalate）：$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$。结晶，熔点 164～166℃。

**制法**　在通氮气和 60～70℃下，将 21g 50%的氢化钠（溶于矿物油）溶于 900ml 二甲亚砜，得到甲亚磺酰甲基钠溶液。在冷却下，滴入 96g 的1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈溶于 150ml 二甲亚砜的溶液，保持反应液的温度为 25℃。加毕，在室温下搅拌 10min。快速加入 53g 的 3-二甲氨基丙基氯溶于 25ml 二甲亚砜的溶液，加热至 40℃，保持 50min。将反应液倾入冰水，用乙醚提取，该乙醚提取液再用 20%乙酸水溶液提取。乙酸水溶液提取液用 10mol/L 氢氧化钠碱化后，再用乙醚提取。乙醚提取液水洗数次后，用无水碳酸钾干燥，活性脱色，真空浓缩。剩余物为油状物（80g），真空蒸馏后得 56g 西酞普兰。




**用途**　第二代抗抑郁药，对 5-羟色胺的重吸收抑制有强而专一的抑制作用。用于抗抑郁、老年性痴呆和多发梗死性痴呆。

**生产厂家**　瑞士 Lundbeck 公司开发，1989 年上市。

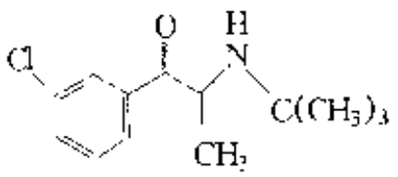
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2379; [2] Petersen H. Method for the preparation of citalopram. US 6229026, 2001-05-08; [3] Petersen H, Bregnedal P and Bogeso K P. Method for the preparation of citalopram. US 6258842, 2001-07-10; [4] Petersen H, Bregnedal P and Sommer M B. Method for the preparation of citalopram. US 6291689, 2001-09-18

## 05430　安非他酮　Amfebutamone　[34911-55-2]

**其它名称**　学名：1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮；1-(3-Chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone

别名：Amfebutamon；Bupropion；Wellbatrin；Wellbutrin

**结构式**




**分子式**　$C_{13}H_{18}ClNO$

**相对分子质量**　239.74

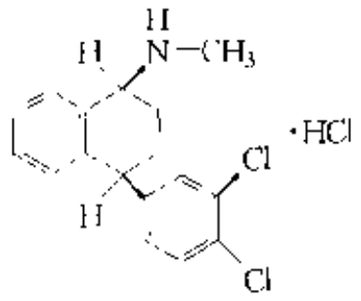
**性状**　浅黄色油状物，沸点 52℃/0.667Pa。极易吸潮，易分解。溶于甲醇、乙醇、丙酮、乙醚或苯。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：544±29，636+23，607±51，482±91 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠，雄大鼠（mg/kg）：273±4，263±18 腹腔注射。

盐酸安非他酮（Amfebutamone Hydrochloride）：$C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$。[31677-93-7]。从异丙醇和无水乙醇结晶，熔点 233～234℃。溶解度（mg/ml）：

盐；(1S,4S)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamine hydrochloride

别名：CP-51974-1；Lustral；Zoloft

**结构式**

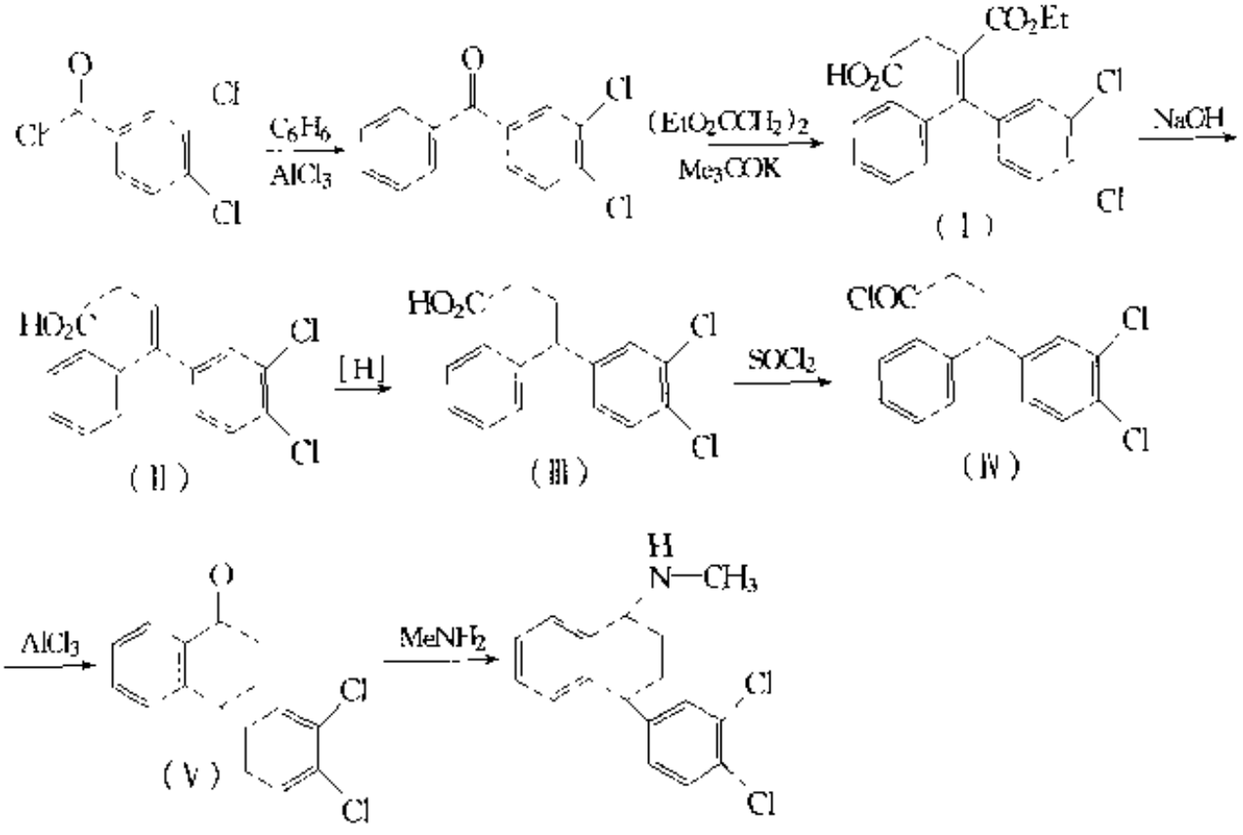


**分子式**　$C_{17}H_{17}Cl_2N\cdot HCl$

**相对分子质量**　342.62

**性状**　结晶，熔点 243～245℃。$[\alpha]_D^{23}$ 137.9°(C=2,甲醇)。

**制法**　3,4-二氯苯甲酰氯在三氯化铝存在下，对苯酰化得到 3,4-二氯二苯甲酮，再在叔丁醇钾作用下，和丁二酸二乙酯反应，得化合物（Ⅰ）。（Ⅰ）水解并脱羧，得化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）还原得化合物（Ⅲ），再二氯亚砜氯化为其酰氯（Ⅳ）。然后在三氯化铝作用下环合为化合物（Ⅴ），最后和甲胺作用，得到消旋的舍曲林。经拆分，可得光学活性的盐酸舍曲林。



**用途**　强效和特异性的 5-羟色胺吸收抑制剂。用于治疗抑郁症，预防抑郁症早期发作的复发或病情加重的复发。

**生产厂家**　英国 Pfizer 公司开发，1990 年 11 月上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8612；[2] Welch W M, Harbert C A, Koe B K, et al Antidepressant derivatives of *cis*-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine and pharmaceu-

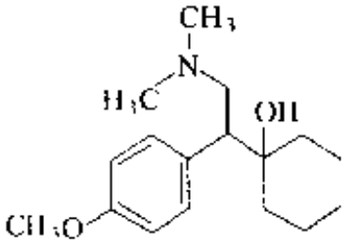
tical compositions thereof EP 30081, 1981-06-10; [3] Williams M T. Process for preparing sertraline US 5463126, 1995-10-31; [4] Welch W M Jr, Harbert C A, Koe B K, et al. Antidepressant derivatives of *trans*-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine. US 4556676, 1985-12-03; [5] Bigot P. Process for the preparation of racemic sertraline. US 6262308, 2001-07-17; [6] Fischer E, Treppendahl S P and Pedersen S B. Improved synthesis of racemic sertraline. WO 0130742, 2001-05-03; [7] Mendelovich M, Midam T and Pilarsky G. Novel process for preparing (+)-*cis*-sertraline. WO 0168566, 2001-09-20

## 05432　文拉法辛　Venlafaxine　[93413-69-5]

**其它名称**　学名：(±)-1-[2-(二甲氨基)-1-(4-甲氧苯基)乙基]环己醇；(±)-1-[2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

别名：万那法新；Venlafexine；Wy-45030；Effexor；Wy-45651

**结构式**



**分子式**　$C_{17}H_{27}NO_2$

**相对分子质量**　277.41

**性状**　(+)-构型：从乙酸乙酯结晶，熔点 102～104℃。$[\alpha]_D^{23}$ +27.6°(C=1.07，95%乙醇)。

(−)-构型：从乙酸乙酯结晶，熔点 102～104℃。$[\alpha]_D^{23}$ −27.1°(C=1.04，95%乙醇)。

盐酸文拉法辛（Venlafaxine Hydrochloride）：$C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$。[99300-78-4]。从甲醇-乙酸乙酯得白色或类白色结晶性固体，熔点 215～217℃。溶解度(mg/ml)：水 572、分配系数（辛醇/水）：0.43。

(+)-构型盐酸盐：从甲醇-乙醚结晶，熔点 240～240.5℃，$[\alpha]_D^{20}$ 4.7°(C=0.945，乙醇)。

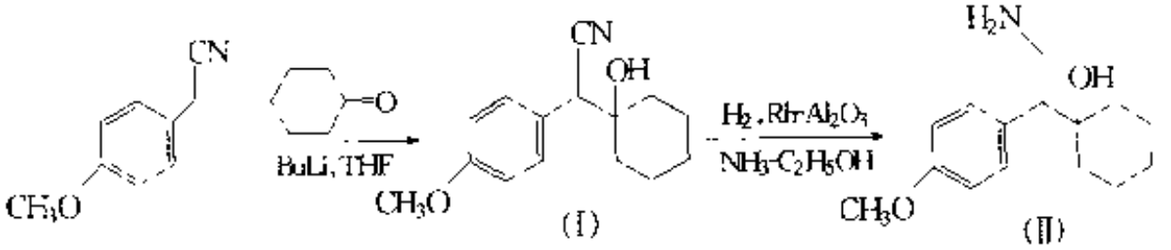
(−)-构型盐酸盐：从甲醇-乙醚结晶，熔点 240～240.5℃。$[\alpha]_D^{23}$ +4.6°(C=1.0，乙醇)。

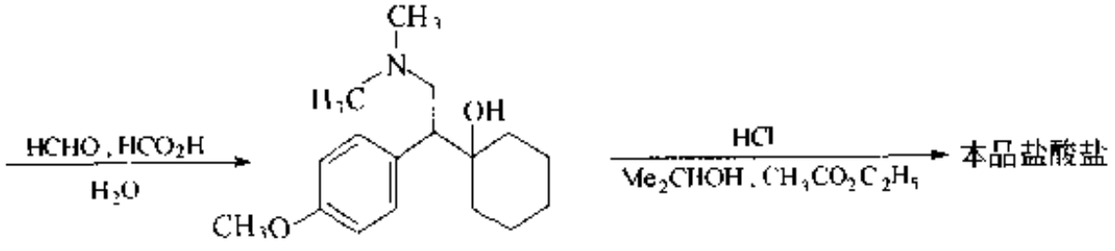
**制法**　对甲氧基苯乙腈（100g，0.66mol）溶于 250ml 四氢呋喃中，在氮气保护和 −70℃下，加入丁基锂的己烷溶液（410ml，0.66mol）。加毕，搅拌 30min 后，再加入环己酮（70ml，0.7mol）。然后在 −65℃搅拌 2h。将反应液倾入含有 300g 冰的 200ml 饱和氯化铵水溶液，再加入 500ml 水。过滤收集析出的沉淀，用水和乙醚洗。从滤液中还可得到第二组分的产物：总计得135g 1-[氰基(4-甲氧苯基)甲基]环己醇（Ⅰ），收率 82.9%，熔点 123～126℃。

化合物（Ⅰ）（12g，0.05mol）溶于氨-乙醇混合液（250ml，2:8 体积比）

中，加入5%铑-氧化铝（2.8g），进行催化氢化。当反应进行完毕后，过滤除去催化剂，并用乙醇洗。洗液和滤液合并，浓缩至剩油状物（12g），该油状物即为1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇（Ⅱ），可直接用于下步反应。化合物（Ⅱ）的提纯可如下进行：将上述油状物溶于100ml甲苯，用氯化氢的异丙醇溶液酸化至pH值2，并用400ml乙醚稀释，使化合物（Ⅱ）的盐酸盐作为结晶状的固体析出，收集得9g，收率57%，熔点168～172℃。

化合物（Ⅱ）（12g）、33%甲醛水溶液（12.5ml）、88%甲酸（16.5ml）和水（115ml）一起搅拌过夜。将反应液浓缩至30ml，然后加入200ml水，用浓盐酸调至pH值2，用乙酸乙酯提取以移去粉红色的杂质。提取后的水溶液用50%氢氧化钠溶液碱化，然后用乙酸乙酯提取。提取液用饱和盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。剩余物溶入700ml乙酸乙酯，加入氯化氢的异丙醇溶液，收集得10.8g盐酸文拉法辛，收率80%，熔点207～208℃，TLC $R_f$=0.83（环己烷-乙酸乙酯-乙醇-浓氨水1:1:0.5:0.05体积比）。用甲醇-乙酸乙酯重结晶，可得到很纯的样品，熔点215～217℃。总收率为24%。




光学异构体的分离。

(+)-构型的分离。将消旋的文拉法辛（61.8g，0.223mol）溶于450ml乙酸乙酯中，加入二（对甲苯基)-L-酒石酸单水合物（43g，0.11mol）在320ml乙酸乙酯中的溶液，然后在室温下放置过夜。过滤析出的二（对甲苯基)-L-酒石酸盐，干燥，用乙酸乙酯和甲醇的混合液（6:5体积比）重结晶3次，得到44.3g白色的结晶，熔点126～128℃，$[\alpha]_D^{23}$ -56.1°(C=0.99，乙醇)。将该盐加到2mol/L氢氧化钠溶液中，游离出的碱用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗，无水硫酸镁干燥，蒸发至结晶析出，得25.6g(+)-文拉法辛，熔点102～104℃，$[\alpha]_D^{23}$ +27.6°(C=1.07，95%乙醇)。23.2g(+)-文拉法辛溶于500ml乙醚，加入25ml 4.5mol/L氯化氢的异丙醇溶液。过滤析出的沉淀，用100ml甲醇和500ml

乙醚重结晶，得 23.7 g(+)-盐酸文拉法辛，收率 68%，熔点 240～240.5℃，$[\alpha]_D^{20}$ −4.7°(C−0.945,乙醇)。

(−)-构型的分离。在(+)-构型的分离中的滤液中，含(　)-文拉法辛、用 1mol/L 氢氧化钠处理后、再用盐水洗、无水硫酸镁干燥、浓缩至干（30.4g，0.111mol)。将该固体溶于 225ml 乙酸乙酯中，加入二（对甲苯基)-D-酒石酸单水合物（22.24g，55mmol)，在室温下放置 3h。过滤收集析出的结晶性沉淀，用甲醇-乙酸乙酯重结晶 2 次，得到 44.4g(　)-文拉法辛的二（对甲苯基)-D-酒石酸盐，熔点 124～126℃，$[\alpha]_D^{23}$ + 55.70°(C = 0.97,乙醇)，该盐用 2mol/L 氢氧化钠处理后，得(−)-文拉法辛，熔点 102～104℃，$[\alpha]_D^{23}$ − 27.1°（C = 1.04，95% 乙醇)。(−)-文拉法辛溶于乙醚，用 4.5mol/L 氯化氢的异丙醇溶液处理，得 19.4g(−)-盐酸文拉法辛，熔点 240～240.5℃，$[\alpha]_D^{23}$ + 4.6°（C = 1.0，乙醇)，

**用途**　能同时抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的回收。用于抗抑郁。

**生产厂家**　Wyeth-Ayerst 公司开发，1993 年上市。成都康弘制药有限公司。

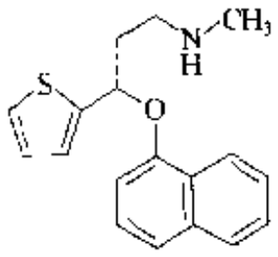
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10079; [2] Yardley J P, Husbands G E M, Stack G, Butch J, Bicksler J, Moyer J A, Muth E A, Andree T, Flercher H, James M N G and Sielecki A R. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives:synthesis and antidepressant activity. J Med Chem, 1990, 33 (10): 2899～2905; [3] Jerussi T P and Senanyake C H. Derivatives of (+)-venlafaxine and methods of preparing and using the same. US 6197828, 2001-03-06; [4] Jerussi T P and Senanyake C H. Derivatives of (−)-venlafaxine and methods of preparing anc using the same. WO 0032556, 2000-06-08; [5] Arnalot I Aguilar C, Bosch I Llado J, Camps Garcia P, et al. Venlafaxine production process. WO 0107397, 2001-02-01

## 05433　度洛西汀　Duloxetine　[116539-59-4]

**其它名称**　学名：(S)-N-甲基-γ-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺;(S)-N-Methyl-γ-(1-naphthalenyloxy)-2-thiophenepropanamine

别名：多罗西汀；LY-248686

**结构式**



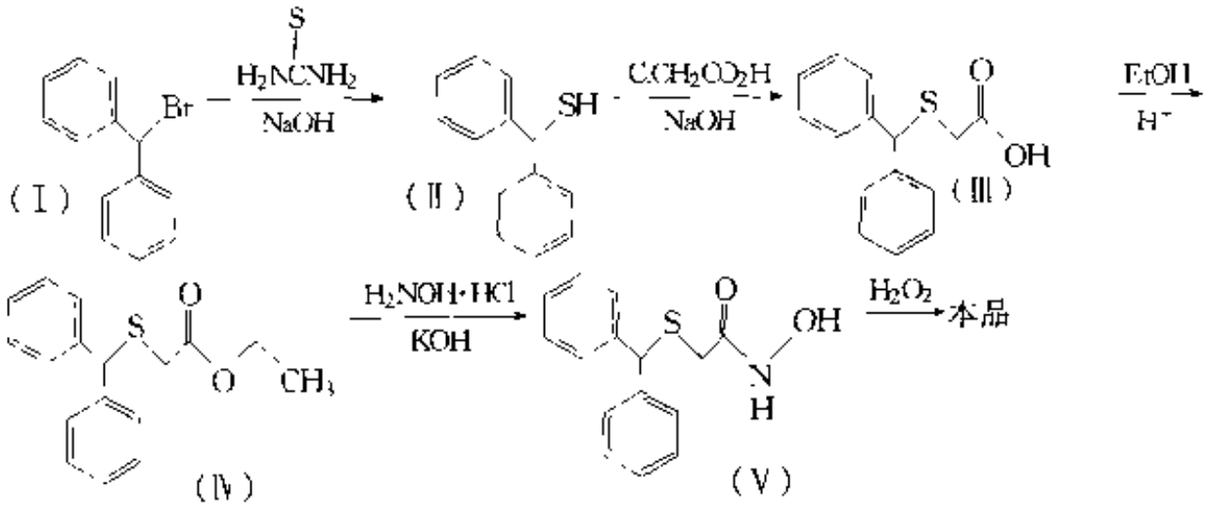
**分子式**　$C_{18}H_{19}NOS$

**相对分子质量**　297.42

**性状**　盐酸度洛西汀（Duloxetine Hydrochloride)：$C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$。[136434-34-9]。白色固体。二甲基甲酰胺-水（66:34）的 pKa 为 9.6。

**制法**　下列噻吩化合物经 Mannich 反应，然后用 Yamaguchi-Masher-Pohland (YMP) 复合试剂 $LiAlL_2H_2$ 在乙醚中，于 −78℃进行不对称还原，而后加入氢溴

率97.5%。（Ⅱ）在氢氧化钠存在下，和氯乙酸反应，得化合物（Ⅲ），收率79%。（Ⅲ）转化为其乙酯（Ⅳ），收率93%。（Ⅳ）在氢氧化钾催化下，和盐酸羟胺反应，得化合物（Ⅴ），收率87.5%。用双氧水进行氧化，即得阿屈非尼，收率73%。




**用途**　非苯丙胺类精神兴奋药，其作用是苏醒和提高警觉性。用于老年人觉醒障碍和抑郁症状的对症治疗。

**生产厂家**　法国 Lafon 公司开发，1986 年上市。

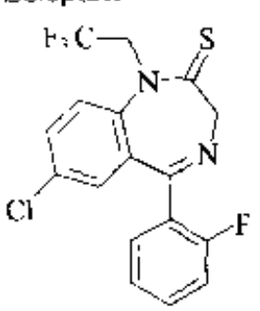
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 168; [2] Lafon L. New benzhydrysulphinyl derivatives. US 4066686. 1978-01-03

## 05435　夸西泮　Quazepam　[36735-22-5]

**其它名称**　学名：7-氯-5-(2-氟苯基)-1,3-二氢-1-(2,2,2-三氟乙基)-2*H*-1,4-苯并二氮杂䓬-2-硫酮；7-Chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2*H*-1,4-benzodiazepine-2-thione

别名：氟硫安定；Sch-16134；Doral；Dormalin；Oniria；Prosedar；Quazium；Selepam

**结构式**



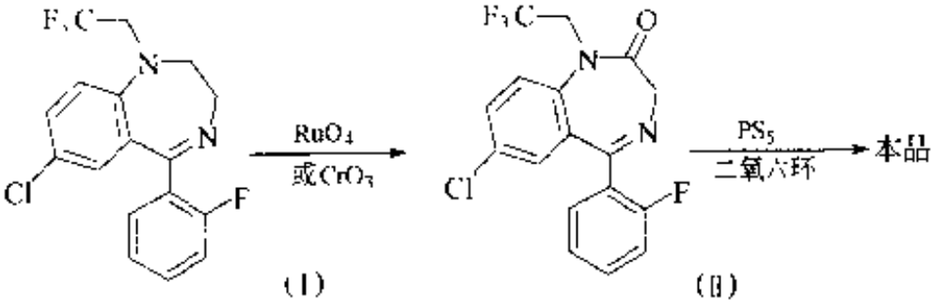

**分子式**　$C_{17}H_{11}ClF_4N_2S$

**相对分子质量**　386.80

**性状**　从二氯甲烷-己烷结晶，熔点 137.5 ~ 139℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：>1370 静脉注射，>5000 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：845，921，3072，2749 腹腔注射。

**制法**　7-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-5-(2-氟苯基)-1,4-苯并二氮杂䓬（Ⅰ）

用四氧化钌或三氧化铬氧化，得化合物（Ⅱ）。1.8g（0.005mol）化合物（Ⅱ）溶于20ml无水二氧六环，加入1.1g（0.005mol）五硫化磷，沸腾回流4h（装置上装有氯化钙干燥管，以防空气中的湿气侵入）。减压浓缩，剩余物溶于二氯甲烷，用装有200g的硅胶柱过滤。滤液浓缩后，用二氯甲烷-己烷重结晶，得1.2g夸西泮，熔点137.5～139℃。




**用途**　具有苯并二氮杂䓬类典型的抗焦虑、抗惊厥和肌松作用，且毒性很低。用于各种失眠症。

**生产厂家**　荷兰Schering-Plough公司开发，1985年上市。

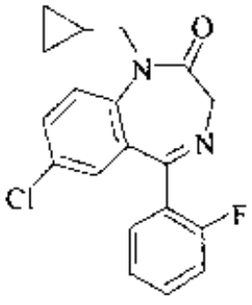
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8211; [2] Steinman M. 1-Polyfluoroalkyl-1, 4-benzodiazepin-2-thiones for effecting tranquilization, sedation and treating colvulsions. US 3920818, 1975-11-18

## 05436　氟托西泮　Flutoprazepam　[25967-29-7]

**其它名称**　学名：7-氯-1-(环丙基甲基)-5-(2-氟苯基)-1,3-二氢-2*H*-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮；7-Chloro-1-(cyclopropylmethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

别名：KB-509；LD-1937；Restar；Restas

**结构式**



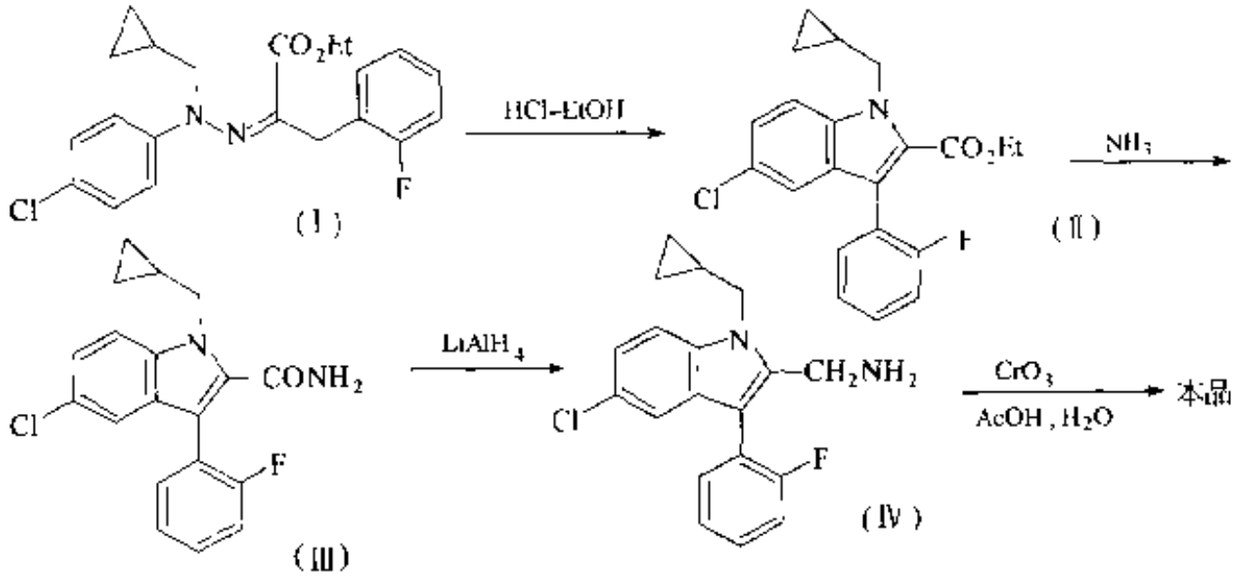

**分子式**　$C_{19}H_{16}ClFN_2O$

**相对分子质量**　342.80

**性状**　结晶，熔点118～122℃。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：2640，2430，13760，10060口服；2400，2110，2460，2230腹腔注射；全部＞5000皮下注射。

**制法**　化合物（Ⅰ）在氯化氢-乙醇中，于70℃加热，环合得到化合物（Ⅱ）。然后氨解为酰胺（Ⅲ），用氢化铝锂还原为胺（Ⅳ）。最后用三氧化铬，在乙酸-水

中，于室温氧化扩环，得到氟托西泮。




**用途**　苯并二氮杂䓬类药物。作用机制和其它苯并二氮杂䓬类药物相似，但较持久，每日只需服用一次。用于神经症状如不安、紧张、抑郁、易疲劳及睡眠障碍，还用于心身疾病如高血压、慢性胃炎、过敏性大肠为症候群产生的不安、紧张、抑郁、易疲劳及睡眠障碍。

**生产厂家**　日本钟纺制药公司开发，1986 年 6 月上市。

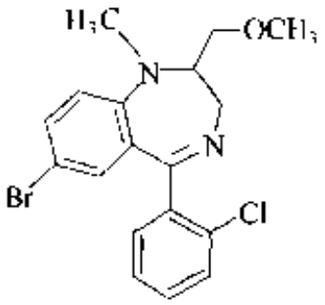
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4245; [2] Yamamoto H and Inaba S. Process for preparing benzodiazepine derivatives. US 3828027, 1974-08-06; [3] Okamoto T, AkaseT, Takahiro Izumi N, et al. Process for producing 1-substituted benzodiazepine derivatives. US 3832344, 1974-08-27

## 05437　美他西泮　Metaclazepam　[84031-17-4]

**其它名称**　学名：7-溴-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-1*H*-1,4-苯并二氮杂䓬；7-Bromo-5-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-(methoxymethyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepine

别名：Brometazepam；Metuclazepam；Ka-2547；KC-2547；Talis

**结构式**



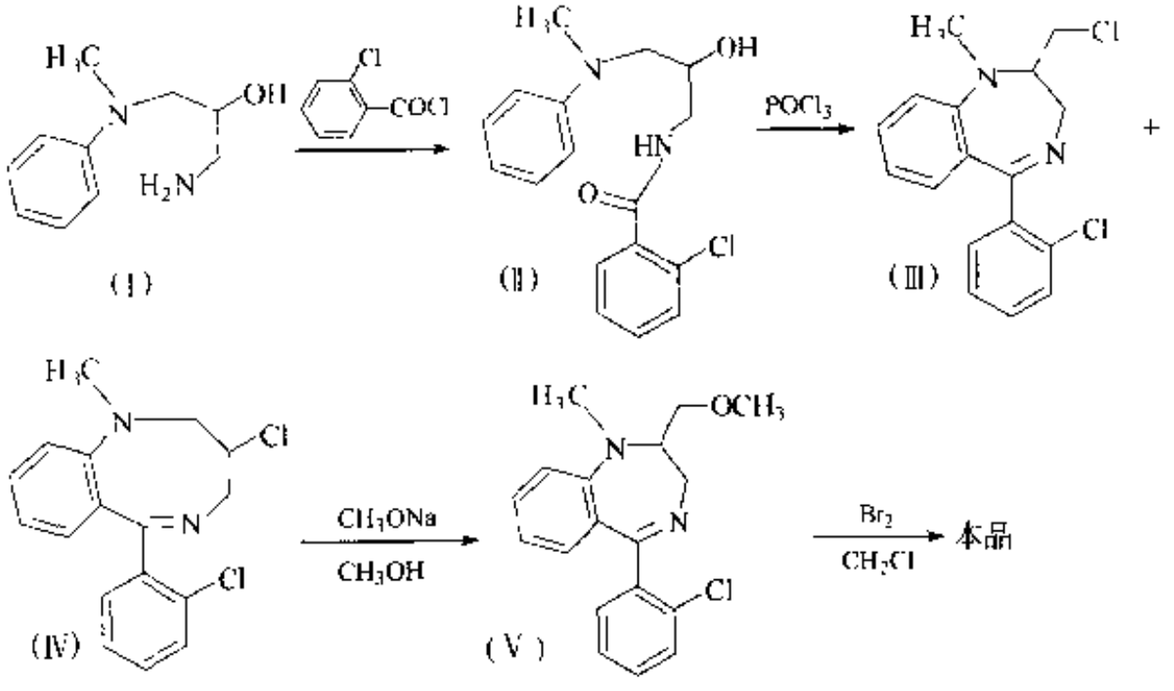

**分子式**　$C_{18}H_{18}BrClN_2O$

**相对分子质量**　393.71

**性状**　盐酸美他西泮（Metaclazepam Hydrochloride）：$C_{18}H_{18}BrClN_2O \cdot HCl$。[61802-93-5]。从乙醇结晶，熔点 193～196℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小白鼠（mg/kg）：

1578 口服。

**制法**　化合物（Ⅰ）用邻氯苯甲酰氯酰化，得化合物（Ⅱ），再和三氯氧磷一起回流，得到化合物（Ⅲ）和化合物（Ⅳ）的混合物。该混合物在甲醇钠存在下，在甲醇中回流，均转化为化合物（Ⅴ）。然后在二氯甲烷中，回流中溴化，得到美他西泮。




**用途**　苯并二氮杂䓬类药物。用于抗抑郁。

**生产厂家**　瑞士 Solvay 公司开发，1987 年上市。

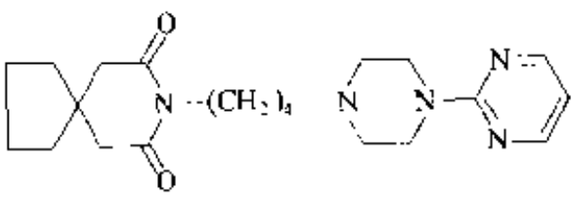
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5980；[2] Milkiwski W, Budden R, Funke S, et al Neue 1,4-Benzodiazepinderivate. DE 2520937, 1976-11-18；[3] Milkowski W, Budden R, Funke S, et al. 1,3-Diaminopropane derivatives. US 4216167, 1980-08-05

## 05438　丁螺环酮　Buspirone　[36505-84-7]

**其它名称**　学名：8-[4-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]丁基]-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮；8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione

别名：丁螺旋酮；希司必隆；螺氮癸嘧哌嗪；Ansial；Ansiced；Axoren；Bespar；Buspar；Buspimen；Buspinol；Buspisal；Censpar；Lucelan；Narol；Travin

**结构式**




**分子式**　$C_{21}H_{31}N_5O_2$

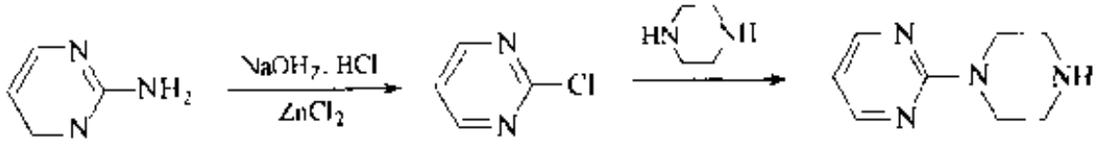
**相对分子质量**　385.51

**性状**　白色结晶，熔点104～106℃。

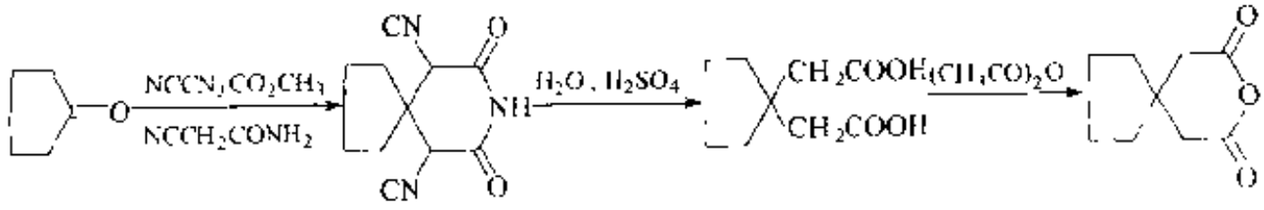
盐酸丁螺环酮（Buspirone Hydrochloride）：$C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$。[33386-08-2]，从无水乙醇结晶，熔点201.5～202.5℃。急性毒性$LD_{50}$大鼠（mg/kg）：136腹腔注射。

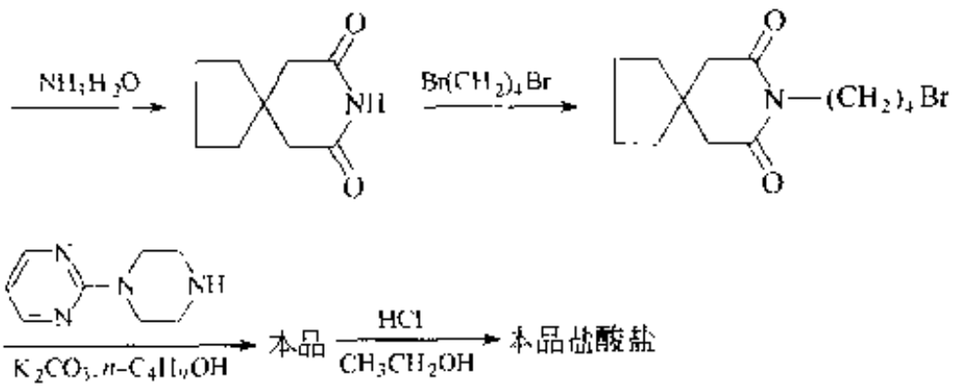
**制法**　2-氨基嘧啶、浓盐酸和二氯甲烷混合，搅拌下加入氯化锌，冷却至5～10℃，分批加入亚硝酸钠，加毕继续反应。倾入冰水，静置，分出有机相　水相用二氯甲烷萃取3次，和有机相合并，干燥，蒸去大部分溶剂后析出浅黄色晶体，熔点63～65℃，即为2-氯嘧啶。

无水哌嗪、碳酸钠和水混合，在50～65℃和搅拌下分批加入2-氯嘧啶，加毕继续反应，慢慢冷至35℃。过滤除去1,4-二(2-嘧啶基)哌嗪，滤液用氯仿萃取3次、萃取液干燥，蒸去溶剂，减压蒸馏，收集115～117℃/133Pa（或118～120℃/270Pa）的馏分，即为1-(2-嘧啶基)哌嗪。

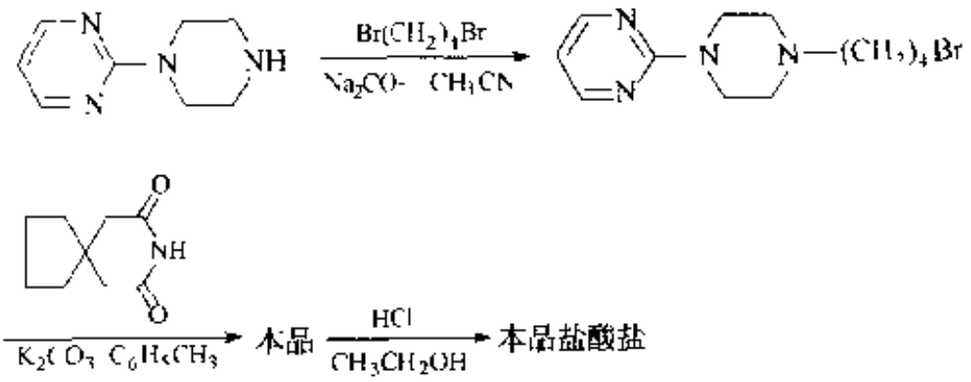



环戊酮、氰基乙酸甲酯、氰基乙酰胺和甲酰胺混合，室温搅拌下慢慢加入三乙胺，反应。升温至60～65℃，慢慢加入水，再加入98%的硫酸至pH值为1，冷却至5～10℃，过滤，水洗。得到的固体和硫酸一起于130℃加热，再加入水，于150℃回流，冷却，过滤，水洗，粗品用水和异丙醇重结晶，得白色针状结晶，熔点179～181℃，为$\beta,\beta$-四亚甲基戊二酸。戊二酸衍生物和醋酐加热回流，过滤，浓缩至干，冰箱中放置过夜，析出白色片晶，过滤，干燥，得戊二酸酐衍生物，熔点64～66℃。戊二酸酐衍生物和浓氨水加热至溶解，迅速倒入瓷盘中，冷却，析出的鳞片状晶体即为戊二酰亚胺衍生物，熔点153～154℃。该亚胺和1,4-二溴丁烷及无水碳酸钾在甲苯中回流，过滤，收集160～170℃/13Pa的馏分，为溴丁基化的亚胺化合物。最后和1-(2-嘧啶基)哌嗪、无水碳酸钾、正丁醇一起回流，过滤，蒸去溶剂，得到的黄色固体用异丙醇重结晶，得丁螺环酮，再和等摩尔的5mol/L氯化氢的乙醇溶液成盐，无水乙醇重结晶，即得盐酸丁螺环酮。






前述得到的1-(2-嘧啶基)哌嗪、可先和1,4-二溴丁烷、碳酸钠、乙腈一起回流，过滤。冷至0℃，过滤，干燥得浅黄色晶体，为1-(4-溴丁基)-4-(2-嘧啶基)哌嗪，熔点241.5～242.5℃（或238～242℃）。该二取代哌嗪和前面制备中得到的β,β-四亚甲基戊二酰亚胺、无水碳酸钾、甲苯一起回流。蒸去甲苯，冷却，滤集固体，用异丙醇重结晶，得白色晶体丁螺环酮。再和等摩尔的5mol/L氯化氢的乙醇溶液作用成盐，用无水乙醇重结晶，即得盐酸丁螺环酮。该法和前法的不同之处，仅在于丁基先引入哌嗪环，初看似无大的区别，但认为该法能把前法相应步骤的总收率从43.2%提高到72.9%，提高的幅度可谓不小，且各中间体的用量降低，成本降低。




**规格**　盐酸丁螺环酮：含不少于97.5%和不大于102.5%的$C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$；水分含量应不大于0.5%；炽灼残渣应不大于0.5%；重金属含量应不超过0.002%。

**用途**　新一代非苯并二氮杂䓬类选择性抗焦虑药，通过影响5-HT（5-羟色胺）系统发挥抗焦虑作用，是5-HT1A受体的部分激动剂。它的抗焦效应强度与地西泮相当，但没有地西泮类药物的抗惊厥、肌松、精神运动功能减弱等副作用。因而被称为选择性抗焦虑药。久用也不产生自身依赖和欣快效应，成瘾性的倾向较小，不易引起滥用。用于治疗急、慢性焦虑状态，如焦虑性激动、内心不安定和紧张状态等，尚能缓解伴有或不伴抑郁症的焦虑

症状。

**生产厂家**　美国 Mead Johnson 公司开发，1985 年上市。

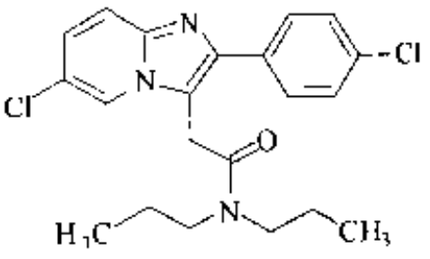
**参考资料**　[1] 徐燕，朱忠宏，童志杰，彭东明，段立新. 丁螺环酮的合成. 中国医药工业杂志，1993，24 (2)：49～51；[2] 梁毅恒，徐燕，谢安云. 盐酸丁螺环酮合成工艺改进　中国医药工业杂志，1996，27 (5)：203～204；[3] 翁庆华，时惠麟. 盐酸丁螺环酮合成路线图解. 中国医药工业杂志，1993，24 (2)：89～91；[4] Merck Index 12th：1528；[5] 美国药典. 23 版：228

## 05439　阿吡坦　Alpidem　[82626-01-5]

**其它名称**　学名：6-氯-2-(4-氯苯基)-*N*,*N*-二丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-乙酰胺；6-Chloro-2-(4-chlorophenyl)-*N*,*N*-dipropylimidazol[1,2-*a*]pyridine-3-acetamide

别名：SL-80.0342；Ananxyl

**结构式**

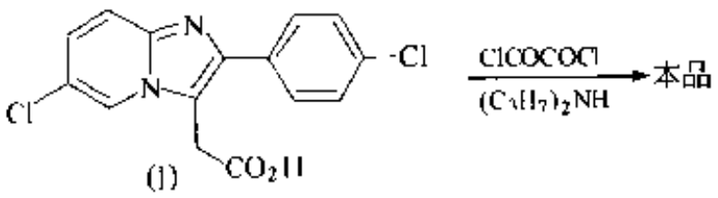


**分子式**　$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O$

**相对分子质量**　404.34

**性状**　白色或类白色微细结晶，无臭。熔点 140～141℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和草酰氯及二正丙胺作用，可得阿吡坦。



**用途**　咪唑吡啶类衍生物。其抗焦虑作用优于丁螺环酮，可以和苯并二氮杂䓬类媲美，且耐受性更好，不产生依赖性。用于抗焦虑。

**生产厂家**　法国 Synthelabo 公司开发，1988 年上市。

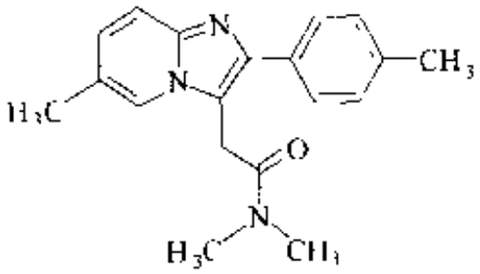
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：318；[2] Kaplan J P and George P. Imidazo [1，2-*a*] pyricine derivatives and their application as pharmaceuticals. US 4382938，1983-05-10

## 05440　唑吡坦　Zolpidem　[82626-48-0]

**其它名称**　学名：*N*,*N*,6-三甲基-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-乙酰胺；*N*,*N*,6-Trimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-acetamide

别名：SL-80.0750；SL-80.0750-23N；Ambien；Ivadal；Niotal；Stilnoct；Stilnox

**结构式**



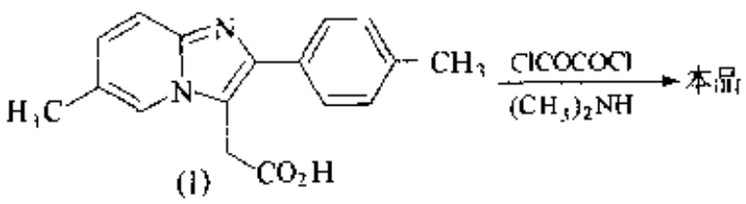
**分子式**　$C_{19}H_{21}N_3O$

**相对分子质量**　307.40

**性状**　结晶，熔点 196℃。pKa 6.2。

L-(+)-半酒石酸唑吡坦（Zolpidem Hemitartrate）：$(C_{19}H_{21}N_3O)_2 \cdot C_4H_6O_6$。[99294-93-6]。无色结晶，无臭。水中溶解度（20℃）：23mg/ml。

**制法**　化合物（Ⅰ）和草酰氯及二甲胺作用，可得唑吡坦。



**用途**　咪唑吡啶类衍生物。选择性地结合于中枢神经系统中的 $\omega_1$-受体亚型，但对 $\omega_2$-或 $\omega_3$-受体亚型的亲和性低。用于失眠和焦虑。

**生产厂家**　法国 Synthelabo 公司开发，1988 年上市。

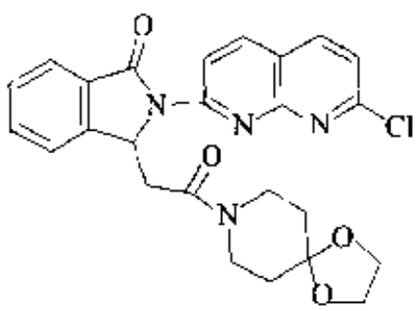
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10321; [2] Kaplan J P and George P. Imidazo [1, 2-*a*] pyridine derivatives and their application as pharmaceuticals. US 4382938, 1983-05-10

## 05441　帕秦克隆　Pazinaclone　[151764-87-3]

**其它名称**　学名：8-[[2-(7-氯-1,8-萘啶-2-基)-2,3-二氢-3-氧-1*H*-异吲哚-1-基]乙酰基]-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]癸烷；8-[[2-(7-Chloro-1,8-naphthyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3-oxo-1*H*-isoindol-1-yl]acetyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane

别名：DN-2327

**结构式**

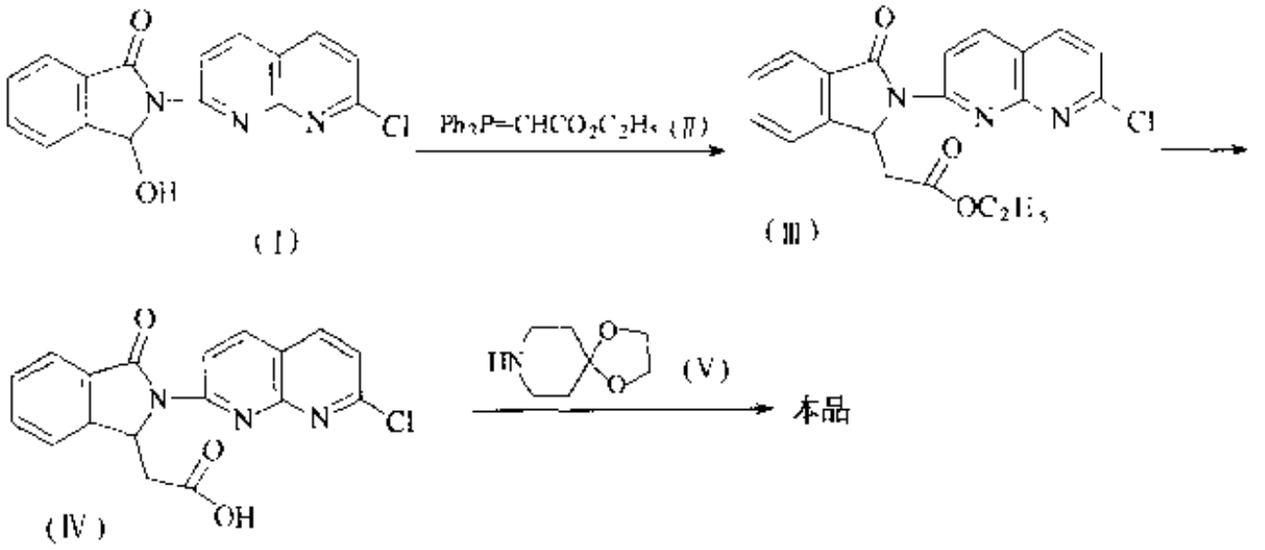


**分子式**　$C_{25}H_{23}ClN_4O_4$

**相对分子质量**　478.93

**性状**　从二氯甲烷-乙酸乙酯得无色结晶，熔点 238～239℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和膦（Ⅱ）反应，生成物（Ⅲ）再水解得到化合物（Ⅳ），然后对（Ⅴ）进行酰胺化得到产物。




**用途**　抗焦虑药。具有苯并二氮杂䓬类受体的激动和拮抗的混合作用的非苯并二氮杂䓬类药物。尤以(S)-对映异构体的活性为佳。

**生产厂家**　日本 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. 开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7187; [2] Goto G and Saji Y. Isoindolinone derivatives, production and use thereof. US 4695572, 1987-09-22

## 第五节　镇静催眠药

镇静催眠药是一类对中枢神经系统有广泛抑制作用的药物。镇静药的作用是轻度的，可使紧张、焦虑、兴奋不安的患者安静下来。催眠药能进一步抑制中枢神经系统的功能，使之进入睡眠状态。这二类药物往往难以区别，多数药物兼有两者的作用。如小剂量的安眠药可以镇静，而大剂量的镇静药也可以促进睡眠。因而，发展新型的、只有单一作用的新化合物便成为当今此类药物的研究方向。按化学结构分类，镇静催眠药可分为巴比妥类和非巴比妥类二大类。

巴比妥类药物，即巴比妥酸的衍生物。这类药物数量很多，按作用时间分为长效、中效、短效及超短时作用的药物。其中超短时作用的巴比妥类药物往往作为全麻药使用。巴比妥类药物均由取代的丙二酸酯和脲缩合制得。

非巴比妥类药物又可分为苯并二氮杂䓬类、哌啶二酮类、喹唑酮类和醛类等。苯并二氮杂䓬类药物主要作为抗焦虑药使用，但由于大部分失眠症是由焦虑引起的，故此类药物也往往用于焦虑所致的失眠症。

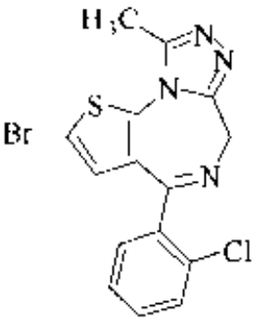
### 05511　溴替唑仑　Brotizolam　[57801-81-7]

**其它名称**　学名：2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]苯并二氮杂䓬；2-Bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-

*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine

别名：WE-941-BS；Lendorm；Lendormin；Mederantil；Sintonal

**结构式**



**分子式**　$C_{15}H_{10}BrClN_4S$

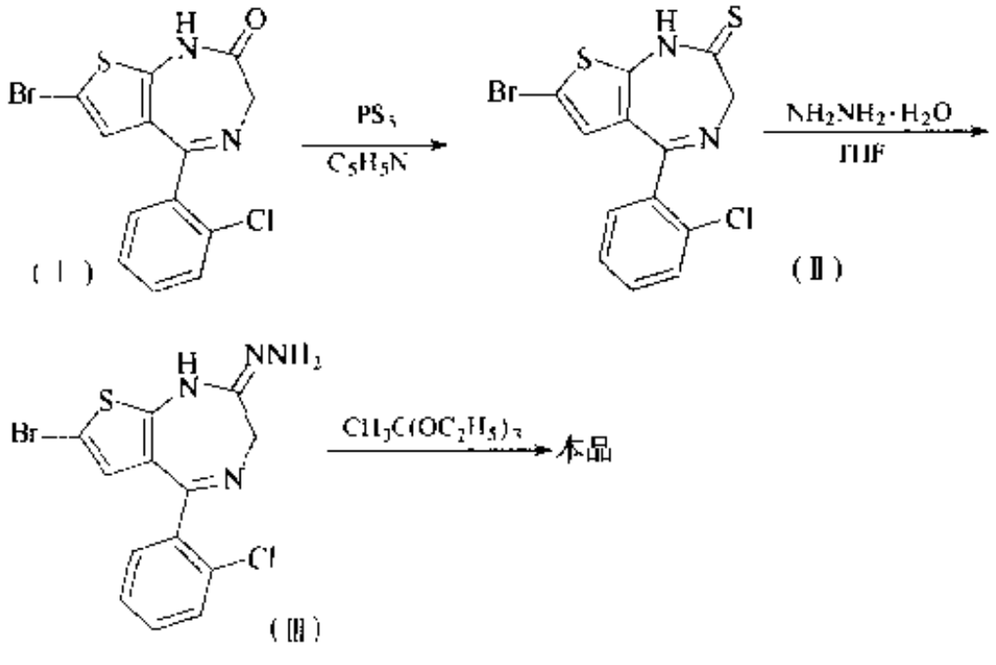
**相对分子质量**　393.69

**性状**　从乙醇得无色结晶，熔点 212～214℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：＞10000，＞10000 口服；920，1000 腹腔注射。

**制法**　11.5g 的7-溴-5-(2-氯苯基)-3*H*-噻唑并[2,3-*e*][1,4]苯并二氮杂䓬-2-酮（Ⅰ）、100ml 无水吡啶和 6.5g 五硫化磷，在 55～60℃下搅拌 4h。冷却后，将其倾入 100ml 的饱和冰盐水中。过滤收集析出的沉淀，水洗。然后溶入 100ml 二氯甲烷，干燥，浓缩。剩余物加入小量三氯甲烷，过滤得 6g 棕色的化合物（Ⅱ）的结晶，熔点 214℃（分解）。

6.0g 化合物（Ⅲ）悬浮于 100ml 四氢呋喃，加入 1.2g 水合肼，在室温下搅拌 20min。浓缩至 10ml 后，加入 20ml 乙醚。过滤收集结晶，得 5.2g 的化合物（Ⅲ），熔点约 300℃（分解）。

5.2g 化合物（Ⅲ）悬浮于 50ml 原乙酸三乙酯，在 80℃下加热 30min 后得一澄清溶液，然后会析出无色结晶。放置冷却，过滤收集析出的结晶，用乙醚洗，得 5g 溴替唑仑，熔点 211～213℃。



**用途**　有苯并二氮杂䓬类的抗激动、抗惊厥肌肉松弛以及催眠等作用。用于入睡障碍和通眠障碍（午夜醒后不易再入睡）者。

**生产厂家**　德国 Boehtinger Ingheim 公司开发，1985 年 12 月上市。

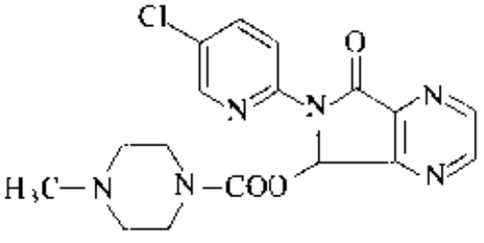
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1472; [2] Weber K H, Danneberg P and Kuehn F J. 6-Phenyl-8-bromo-4*H*-S-triazolo [3, 4-*c*] theno [2, 3-*e*] -1, 4-diazepines and salts thereof. US 4094984, 1978-06-13

## 05512　佐匹克隆　Zopiclone　[43200-80-2]

**其它名称**　学名：6-(5-氯吡啶-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)羰酰氧基-7-氧-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡嗪;6-(5-Chloropyrid-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyloxy-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazine

别名：吡嗪哌酯；Amoban；Imobam；Imovane；RP - 27267；Amovane；Imovance；Sopivan；Zinovane

**结构式**

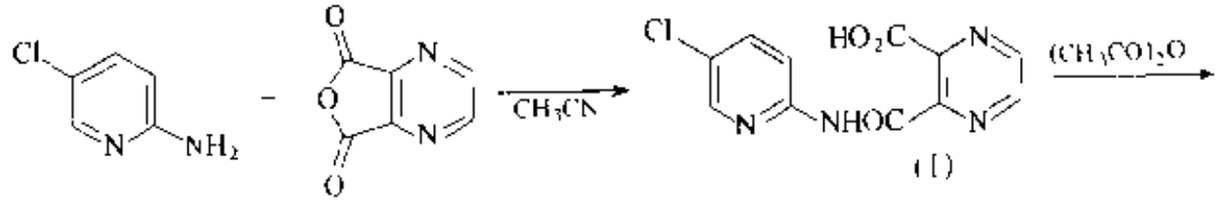


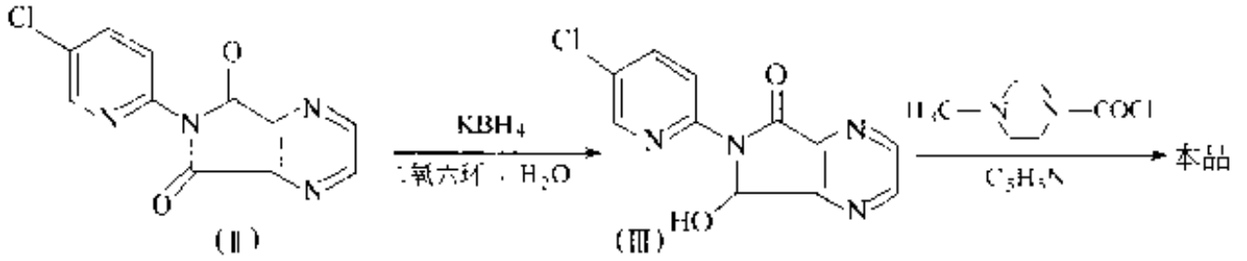
**分子式**　$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

**相对分子质量**　388.81

**性状**　白色至淡黄色结晶或结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于二甲亚砜或氯仿，较易溶于醋酸，较难溶于甲醇、丙酮或乙腈，极难溶于乙醚或异丙醇，几不溶于水。熔点 178℃。

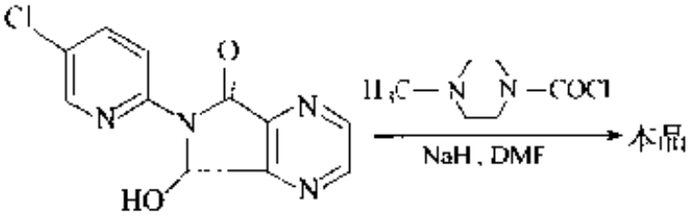
**制法**　吡嗪-2,3-二酸酐和 2-氨基-5-氯吡啶溶于乙腈，回流。冷却，抽滤，洗涤，干燥。得到的固体悬浮于水中，用 1mol/L 盐酸酸化至 pH 值 1。搅拌后抽滤，水洗，干燥，得化合物（Ⅰ），收率 92%。化合物（Ⅰ）和乙酐一起回流。冷却，抽滤，洗涤，干燥，得化合物（Ⅱ），收率 82%。化合物（Ⅱ）溶于二氧六环：水（19:1）溶液，在 13℃和激烈搅拌下，缓慢加入硼氢化钾。倾入水中，缓慢加入冰乙酸，抽滤，水洗，干燥，再悬浮于氯仿中，室温搅拌。抽滤，洗涤，干燥，得化合物（Ⅲ），收率 63%。化合物（Ⅲ）溶于无水吡啶，在 -10℃和搅拌下，加入 4-甲基-1-哌嗪甲酰氯盐酸盐，反应。然后升温至 20℃，倾入冰水中，静置，抽滤，洗涤，干燥，得到的粗品经精制，得白色粉末状的佐匹克隆，收率 65%，熔点 174 ~ 177℃。






(Ⅱ)　(Ⅲ)

其中最后一步可如下进行：2.4g 的氢化钠溶于 60ml 无水二甲基甲酰胺中，在－10℃下，加入 12g 的 6-(5-氯-2-吡啶基)-5-羟基-7-氧-5,6-二氢吡咯并[3,4-b]吡嗪溶于 360ml 无水二甲基甲酰胺所成的溶液。当气体逸出停止后，在－10℃下，加入 8.1g1-氯羰基-4-甲基哌嗪溶于 20ml 的无水二甲基甲酰胺的溶液。继续搅拌 3h，并让温度缓慢升至 20℃，然后倾入 1540ml 冰水中。过滤结晶出的产物，用 150ml 水及 100ml 异丙基醚洗涤。干燥后产物的熔点 140℃。该粗品可用下列方法提纯：粗品溶于 600ml 醋酸乙酯，用直径 4.2cm、装有 250g 硅胶的柱子进行柱层析。先用 3200ml 醋酸乙酯，然后用 400ml 醋酸乙酯和甲醇（19:1，体积比）的混合溶液展开。2 次展开的流出液均不要。再用 800ml 醋酸乙酯和甲醇（9:1，体积比）的混合液、800ml 醋酸乙酯和甲醇（4:1，体积比）的混合液来展开。这 2 次展开的流出液合在一起，减压浓缩至干，得到熔点 170℃的产品。用 190ml 乙腈和异丙基醚（1:1，体积比）的混合液来重结晶，得到佐匹克隆，熔点 178℃。




**用途**　吡咯酮类镇静催眠药，有催眠、镇静、抗焦虑、肌松和抗惊厥等作用，作用较快。可用于失眠症的治疗，特别是暂时性入睡困难和早醒的患者。由于对呼吸系统的抑制作用极小，因而不影响次晨的精神活动和动作的机敏性。还可用于麻醉前给药。

**生产厂家**　法国 Rhone-Poulene 药厂于 1987 年首次上市。

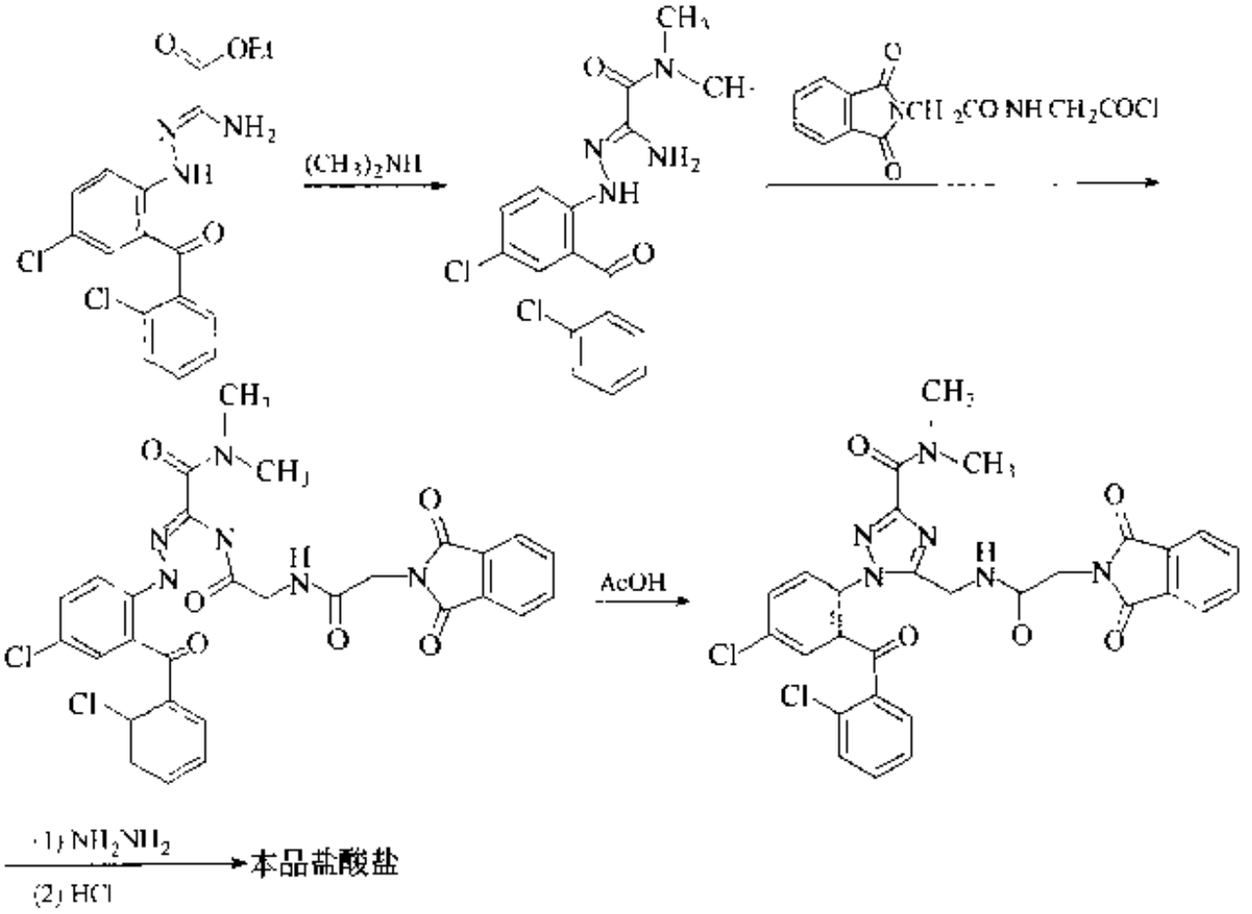
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：10324；[2] 张雅芳，左代姝，田科鹏，沈建民. 新型镇静催眠药——Zopiclone 的研制. 中国药物化学杂志，1994，4 (1)：62～64

## 05513　拆帕隆　Zaleplon　[151319-34-5]

**其它名称**　学名：*N*-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)苯基]-*N*-乙基乙酰胺；*N*-[3-(3-Cyanopyyazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)phenyl]-*N*-ethylacetamide

$2H_2O$。从95%乙醇得固体，熔点107℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：>1500口服。

**制法**　下列化合物和二甲胺反应后，再和酞酰甘氨酰甘氨酰氯反应，然后在乙酸作用下环合、最后肼还原、盐酸酸化得单盐酸利马扎封。




**用途**　其作用类似苯并二氮杂䓬类药物，通过增强中枢神经系统中γ-氨基丁酸所传递的抑制机理而起作用。用于失眠及麻醉前给药。

**生产厂家**　日本盐野义公司开发，1989年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8387; [2] Hirai K and Sugimoto H. Triazolylphenyl ketone derivatives and production thereof. US 4159374, 1979-01-26

## 第六节　中枢兴奋药（包括脑功能代谢激活药）

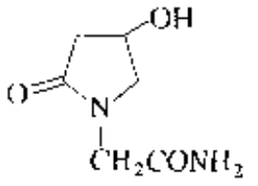
中枢兴奋药指能提高中枢神经系统功能活动或对中枢神经的代谢有促进作用的药物，包括大脑皮质兴奋药、延髓兴奋药、脊髓兴奋药和脑功能代谢药等。

### 05610　奥拉西坦　Oxiracetam　[62613-82-5]

**其它名称**　学名：4-羟基-2-氧-1-吡咯烷乙酰胺；4-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide

别名：脑复智；奥拉酰胺；4-Hydroxypiracetan；ISF-2522；CT-848；Neuractiv；Neuromet

**结构式**



**分子式**　$C_6H_{10}N_2O_3$

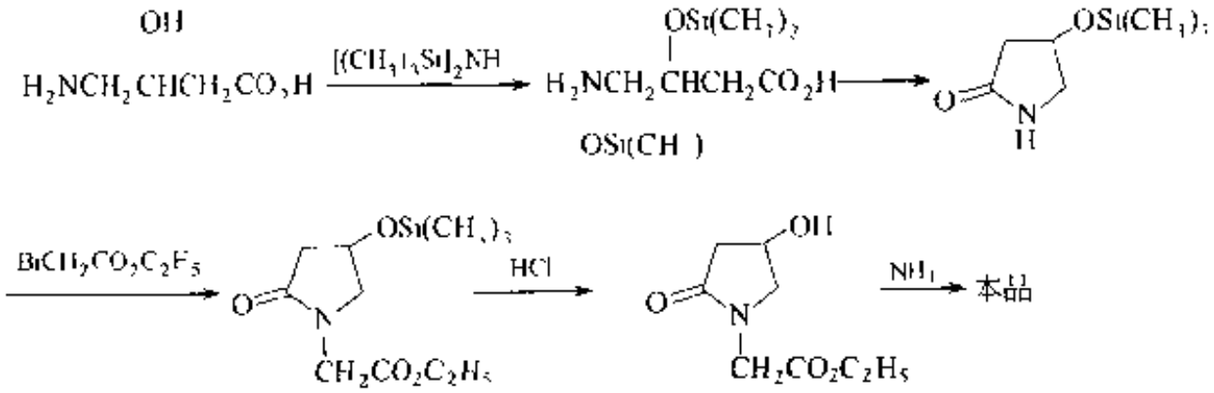
**相对分子质量**　158.16

**性状**　从甲醇得白色微结晶性粉末，熔点 165～168℃。

(*R*)-构型：从丙酮-水得结晶，熔点 135～136℃。$[\alpha]_D$ +36.2°(*C*=1.00，水)。

(*S*)-构型：从丙酮-水得结晶，熔点 135～136℃。$[\alpha]_D$ −36.0°(*C*=1.00，水)。

**制法**　方法 1：4-氨基-3-羟基丁酸和二(三甲基硅烷基)胺反应，对羟基进行保护，然后内酰胺化生成内酰胺，以 2-溴乙酸乙酯对氮基进行烷基化，生成 2-氧代-4-三甲硅氧基-1-吡咯烷乙酸乙酯，水解脱去羟基上的保护基，再氨解得到奥拉西坦。

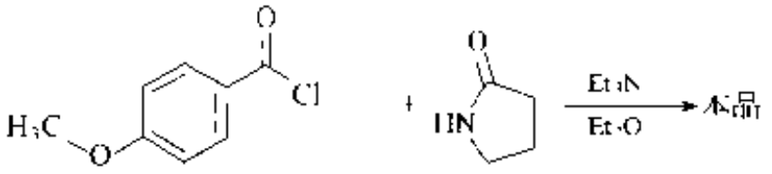



方法 2：648g 亚胺二乙酸乙酯溶于 3600ml 无水二氯甲烷和 572ml 三乙胺中，在 0℃ 和搅拌下，滴加 619g 2-乙酯基乙酰氯溶于 1100ml 二氯甲烷中的溶液。在滴加过程中，注意反应温度不要超过 10～15℃。加毕，在室温下搅拌 2h 后，放置过夜。然后水洗，干燥，减压浓缩。得到的油状的 N-(2-乙酯基乙酰基)亚胺二乙酸乙酯溶于无水苯中，然后在室温下，把该苯溶液加到 75.6g 钠溶于 2700ml 无水乙醇的溶液，回流 6h，冷却至室温。用水不断地萃取反应液，萃取液合并，用盐酸酸化至 pH 值为 1。过滤析出的沉淀，重结晶得 2-(3-乙酯基-4-羟基-$\Delta^3$-吡咯烷-2-酮-1-基)乙酸乙酯，熔点 175～179℃。

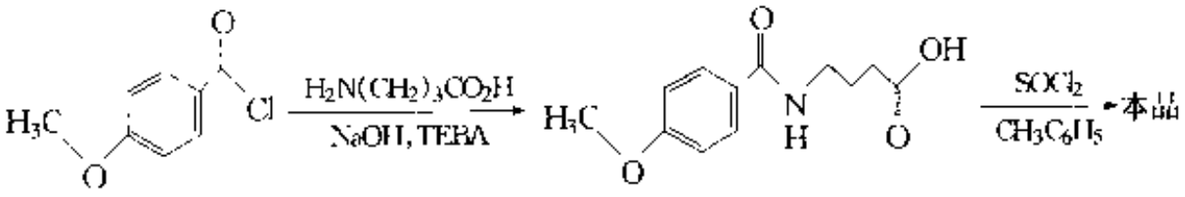
将 20g 2-(3-乙酯基-4-羟基-$\Delta^3$-吡咯烷-2-酮-1-基)乙酸乙酯加入 200ml 热乙腈和 1.8ml 水中，回流 20min 后，用冰浴冷却，减压浓缩得 2-(吡咯烷-2,4-二酮-1-基)乙酸乙酯，熔点 87～91℃。

将 22.25g 2-(吡咯烷-2,4-二酮-1-基)乙酸乙酯溶于 445ml 无水二甲氧基乙烷中，冷至 0℃，加入 1.52g 硼氢化钠，在冰浴上放置 10min 后，再在室温下放置

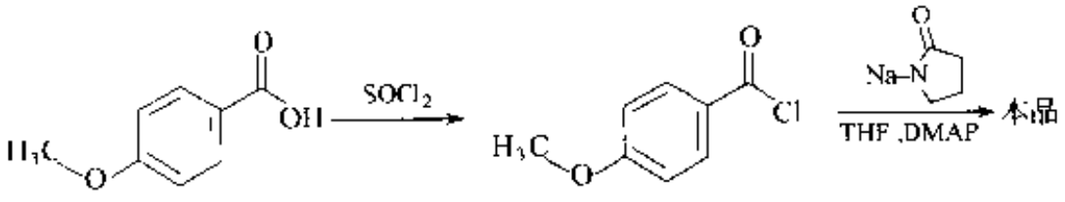
10℃回流3h，得茴拉西坦。



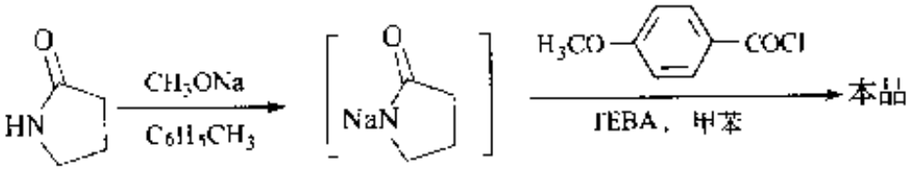
方法2：对甲氧基苯甲酸和氯化亚砜反应，得对甲氧基苯甲酰氯（收率90%）。然后对甲氧基苯甲酰氯先和4-氨基丁酸在氢氧化钠的水溶液中、三乙基苄铵盐（TEBA）存在下反应，得4-(4-甲氧基苯甲酰基)氨基丁酸（收率69.4%）后，再在甲苯中，二氯亚砜存在下环合，得茴拉西坦，收率80.4%，熔点118～120℃。



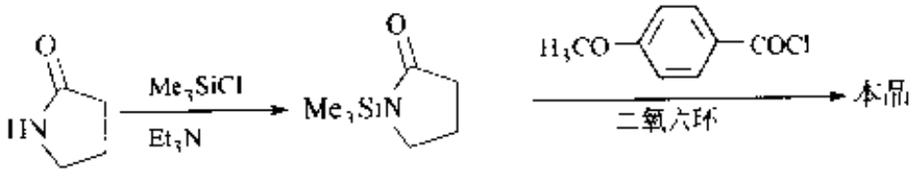
方法3：对甲氧基苯甲酸氯化为对甲氧基苯甲酰氯后，再和2-吡咯烷酮钠在四氢呋喃中、4-二甲氨基吡啶（DMAP）存在下反应，即得茴拉西坦，收率76.2%（以对甲氧基苯甲酰氯计），熔点118～119℃。



方法4：2-吡咯烷酮在含甲醇钠的甲苯中，回流1h后，再蒸尽甲醇。在10℃加入TEBA，滴加对甲氧基苯甲酰氯的甲苯溶液，在室温下搅拌0.5h，再在50℃下搅拌6h。处理后得茴拉西坦，收率85%（以2-吡咯烷酮计），熔点120～121℃。



方法5：2-吡咯烷酮和三乙胺混合，在0～10℃滴加三甲基氯硅烷。加毕，室温反应2h。加入对甲氧基苯甲酰氯的二氧六环溶液，在40℃下搅拌2h，得茴拉西坦，收率65%。



**用途**　吡拉西坦衍生物，γ-内酰胺类脑功能改善剂，选择性作用于大脑系统，有促进和增强记忆功能。和吡拉西坦相比，有作用强、起效快、毒性低等优点。用于改善脑功能、特别是老年性痴呆、脑血管病后遗症患者的行为和精神障碍。

**生产厂家**　Hoffman La Roche 公司开发，1993 年上市。

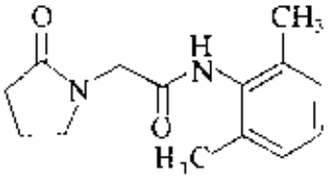
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 700; [2] Kyburz E and Aschwanden W. 1-(*p* Methoxy *p*-hydroxy, and *p*-benzyloxybenzoyl)-2-pyrrolidinones. US 4369139, 1983-01-18; [3] 陈一心，庄开赞. 茴拉西坦的合成. 中国医药工业杂志，1994，25 (3)：104－105; [4] 彭震云，孙咏菊，祁超. 茴拉西坦合成工艺的改进. 中国医药工业杂志，1996，27 (3)：101－102; [5] 彭承长，欧阳威英. 茴拉西坦的合成. 中国医药工业杂志，1993，24 (6)：244－245

## 05612　奈非西坦　Nefiracetam　[77191-36-7]

**其它名称**　学名：*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-氧-1-吡咯啉羧酰胺；*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide

别名：尼非西坦；DMMPA；DM-9384；DZL-221；Translon

**结构式**

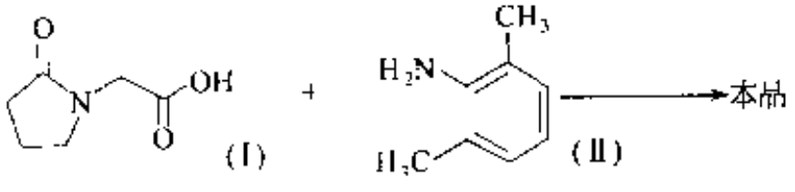


**分子式**　$C_{14}H_{18}N_2O_2$

**相对分子质量**　246.31

**性状**　从水中结晶，熔点 153℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠 (mg/kg)：421 静脉注射，1766 口服。

**制法**　1-(羟基甲基)-2-吡咯啉酮(Ⅰ)和2,6-二甲基苯胺 (Ⅱ) 缩合，得到奈非西坦，收率 76%。




**用途**　用于治疗脑血管病。

**生产厂家**　日本第一制药开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6528; [2] Betzing H, Bieoermann J and Materne C. Pyrrolidin-(2)-on-(1)-ylessigsaeure-2,6-dimethylanilid, Verfahren zur Herstellung, und Arzneimittel, welche diese Verbindung enthalten. DE 2924011, 1980-12-18; [3] Betzing H, Biedermann J, Materne C, et al. Pyrrolidinylalkylcarboxylic acid amide derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them. US 4341790, 1982-07-27

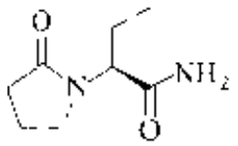
## 05613　左乙拉西坦　Levetiracetam　[102767-28-2]

**其它名称**　学名：(S)-α-乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；(S)-α-Ethyl-2-oxo-1-

pyrrolidineacetamide

别名：Keppra

**结构式**



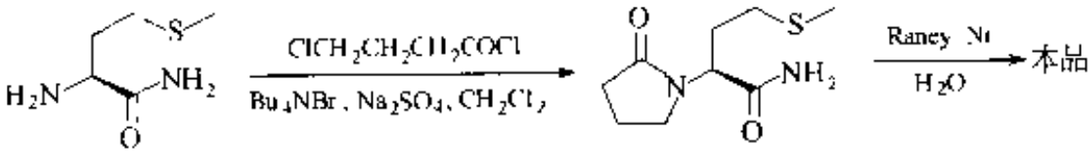
**分子式**　$C_8H_{14}N_2O_2$

**相对分子质量**　170.21

**性质**　结晶，熔点 112～115℃。

**制法**　92.25g（0.5mol）（S）-2-氨基-4-甲硫基丁酰胺溶于 600ml 二氯甲烷，在室温加入 84g 无水硫酸钠，然后冷至 0℃，加入 115gKOH 和 8.1g（0.025mol）四丁基溴化铵在 100ml 二氯甲烷的溶液。在同样的温度下滴加 77.5g（0.55mol）4-氯丁酰氯在 100ml 二氯甲烷的溶液，在滴加过程中，不断地加入 550ml 二氯甲烷以稀释反应液。加毕，在 0℃ 搅拌 2h，然后加入 29g KOH。再反应 4.5h 后，再加入 29g KOH. 过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶层析提纯（层开剂为：二氯甲烷-甲醇-氨水，95.5:4.5:0.2*v/v/v*），得66g(S)-α-[2-(甲硫基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺，为白色粉末，收率 61%。

50g Raney Ni、386ml 水和 7g(0.0324mol)(S)- α-[2-(甲硫基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺加到反应瓶中，在 75℃ 搅拌 1h。过滤，减压蒸出水。5.3g 剩余物用 60ml 乙酸乙酯重结晶，得 3.87g 左乙拉西坦，熔点 112～115℃，收率 69%。




**用途**　适用于成年癫痫病人部分性或继发全身性癫痫发作的辅助治疗。

**生产厂家**　由比利时 UCB 制药公司开发，2000 年 4 月首次在美国上市。

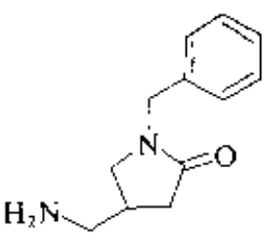
**参考资料**　[1] Futagawa T, Canvat J P, Cavoy E, et al. Process for preparation of levetiracetam. US 6107492, 2000-08-22; [2] Cossement E, Motte G, Geerts J P, Gobert J. The preparation of S-alpha-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide. GB 2225322, 1990-05-30

## 05614　奈拉西坦　Nebracetam　[116041-13-5]

**其它名称**　学名：（±）-4-(氨基乙基)-1-(苯基甲基)-2-吡咯烷酮；(±)-4-(Aminomethyl)-1-(phenylmethyl)-2-pyrrolidinone

别名：尼拉西坦；WEB-1881；WEB-1881FU

**结构式**

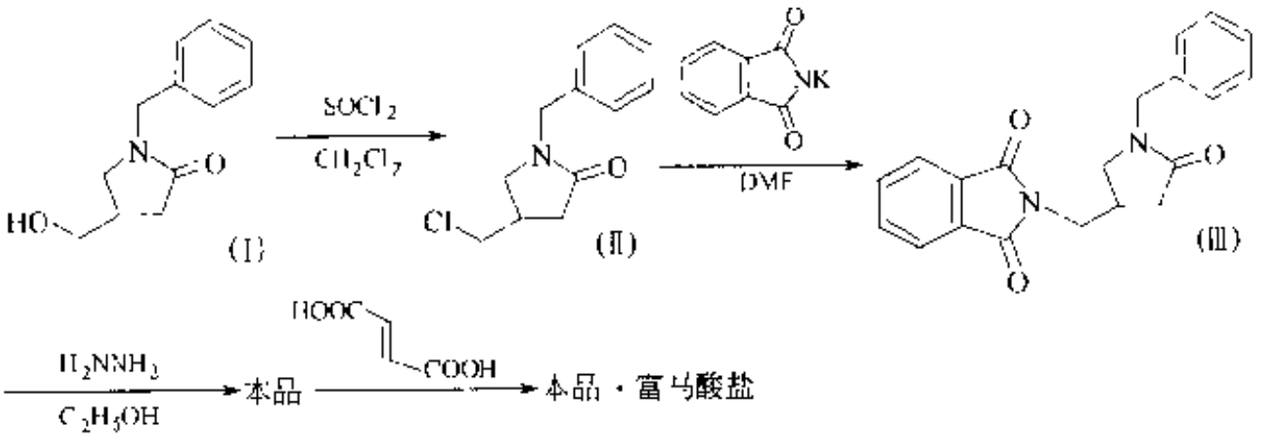


**分子式**　$C_{12}H_{16}N_2O$

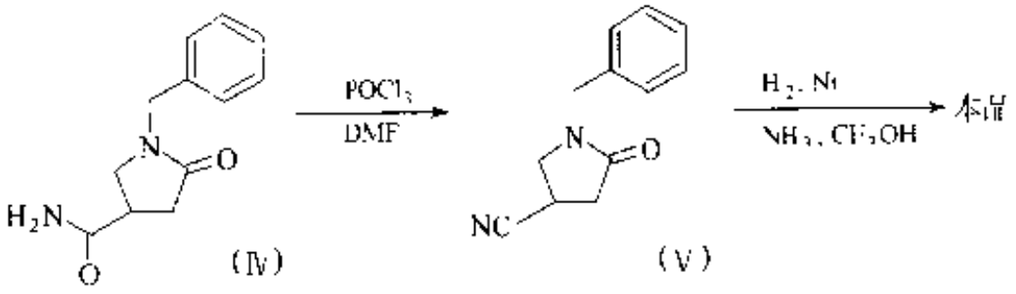
**相对分子质量**　204.27

**性状**　富马酸奈拉西坦（Nebracetam Fumarate）：$(C_{12}H_{16}N_2O)_2 \cdot C_4H_4O_4$，[97205-35-1]。结晶，熔点 192～194℃　急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠（mg/kg）：257，257 静脉注射；2884，3622 口服。

**制法**　方法 1：化合物（Ⅰ）和氯化亚砜在二氯甲烷中回流，氯代形成氯化物（Ⅱ），再和邻苯二甲酰亚胺钾在二甲基甲酰胺中缩合，生成物（Ⅲ）用肼在乙醇中还原，得到奈拉西坦，经富马酸中和，即可得到富马酸奈拉西坦。




方法 2：化合物（Ⅳ）用三氯氧磷在热二甲基甲酰胺中反应，脱水得到腈（Ⅴ），接着生氨-甲醇混合液中，Raney 镍催化下氢化还原，即得奈拉西坦，用富马酸中和即得富马酸奈拉西坦。




**用途**　益智药。有拟胆碱的作用，对胆碱能受体有亲和力，特别是对 $M_1$ 受体。

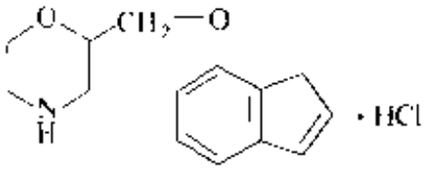
**生产厂家**　Boehringer Ing. 开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6520；[2] 周斌编译. 益智药富马酸尼拉西坦（Nebracetam Fumarate）. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1994，15（3）：172～173；[3] Weber K H, Walther G, Schneider C, et al. 1-(Benzyl or pyridylmethyl)-4 or 5-aminomethyl-pyrrolidin-2-ones. US 4833140, 1989-05-23

## 05615　盐酸茚洛秦　Indeloxazine Hydrochloride　[65043-22-3]

**其它名称**　学名：(±)-2-[(1*H*-茚-7-基氧基)甲基]吗啉盐酸盐；(±)-2-[(1*H*-Inden-7-yloxy)methyl]morpholine hydrochloride

别名：茚氯嗪；YM-08054-1；Elen；Nom

**结构式**　

**分子式**　$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$

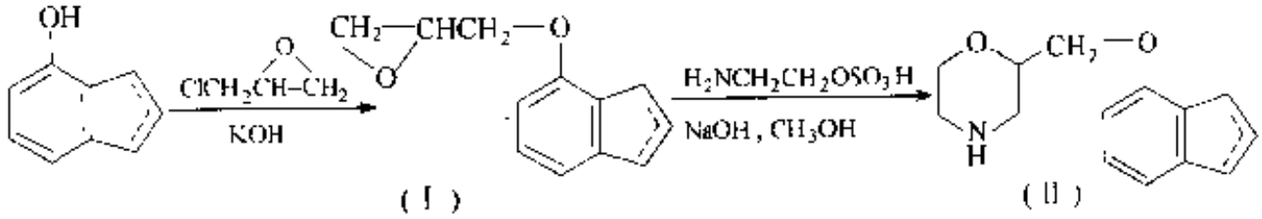
**相对分子质量**　267.76

**性状**　多晶形化合物：从甲醇得淡黄色针状（needles）结晶，熔点 169～170℃；从丙酮得无色针状（acicular）结晶，熔点 155～156℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：47 静脉注射。

（+）-构型：从乙醇得结晶，熔点 112－113℃。$[\alpha]_D^{21}$ +4.9°（C－5，甲醇）。

（－）-构型：从异丙醇得结晶，熔点 142～142.5℃。$[\alpha]_D^{20}$ －4.9°（C＝5，甲醇）。

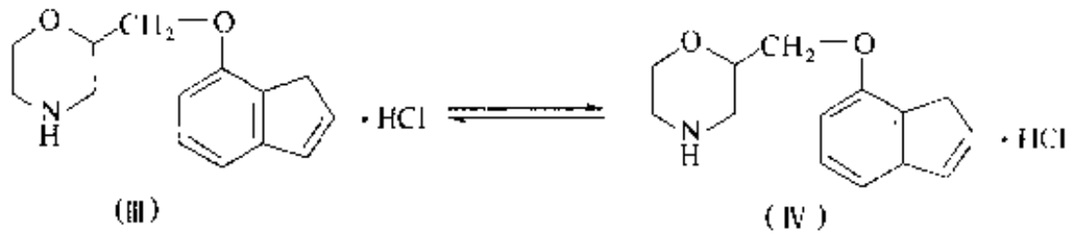
**制法**　方法 1：以 7-茚酚为原料，按常法可和氯代环氧丙烷在碱催化下反应，得到环氧化物Ⅰ。29ml 70% 氢氧化钠水溶液和 2-氨基乙基硫酸氢酯（35g，0.25mol）混合，在 50～55℃ 和搅拌下，滴加化合物（Ⅰ）（9.4g，0.05mol）在 50ml 甲醇中的溶液。继续搅拌 1h 后，加入 50ml 70% 氢氧化钠水溶液，在 50～55℃ 再搅拌 16h。用 300ml 水稀释后，用甲苯（2×100ml）提取。提取液水洗（2×100ml），无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂后，剩余的油状物减压蒸馏，得 6.7g 粘稠油状的化合物（Ⅱ），收率 58%，沸点 146～156℃/67Pa。该油状的化合物（Ⅱ）溶于丙酮，加入 5% 氯化氢在异丙醇中的溶液，得到的固体再用丙酮重结晶，可得纯的化合物（Ⅱ）的盐酸盐，熔点 143～155℃。




（Ⅰ）　　（Ⅱ）

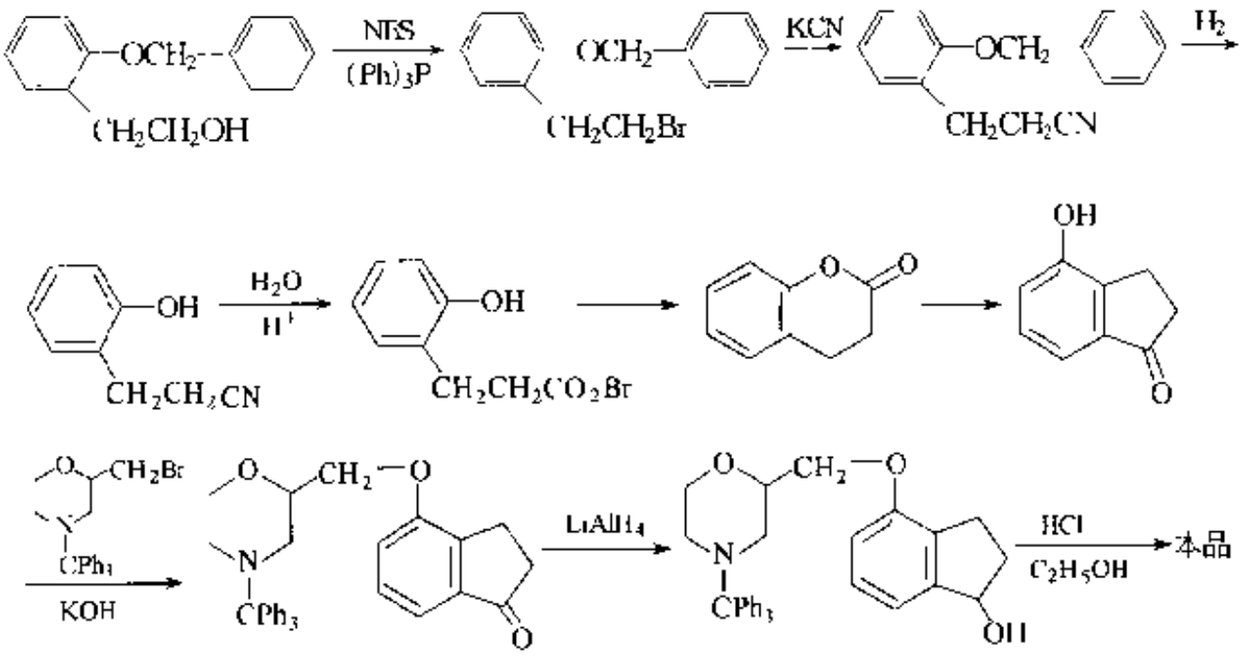
化合物（Ⅱ）实际上由两个化合物组成，即盐酸茚洛秦（Ⅲ）和其互变异构体（Ⅳ），它们是由烯键的移位所造成的，其平衡组成为（Ⅲ）:（Ⅳ）＝2:1。该平衡由碱催化。但盐酸茚洛秦在一些溶剂，如甲醇或丙酮中的溶解比其互变异构体（Ⅳ）要小。而在悬浮状态时，它们的平衡比例将改变。如在小量甲醇中，在催化量的碱存在下，它们的比例为（Ⅲ）:（Ⅳ）＝9.7:0.3。因而可以利用该性质，从化合物（Ⅱ）得到高收率的盐酸茚洛秦。下面是一则实例：将化合物（Ⅱ）的盐酸盐（10.0g，0.037mol）溶于 30ml 丙酮，加入催化量的化合物（Ⅱ）（0.9g，0.0038mol）作为碱，在室温下剧烈搅拌 24h。过滤收集析出的沉淀，用丙酮彻底洗涤。如此得到的盐酸茚洛秦（9.8g）还含有 3% 的化合物（Ⅳ），再用 35ml 甲醇重结晶，可以得到 7.3g 很纯的盐酸茚洛秦，收率为 73%，熔点 169～

170℃。从滤液中回收的化合物（Ⅱ）仍为两个互变异构体的平衡组成。可继续进行分离。



(Ⅲ)　　(Ⅳ)

方法 2：从这一方法可以直接得到单一的盐酸茚洛秦。但反应相对较繁。2-苄氧基苯乙醇和 N-溴代琥珀酰亚胺反应，羟基被溴代，再和氰化钾作用进行氰取代，氢化脱去氧上的苄基，生成 2-(2-氰基乙基)苯酚，水解氰基为羧基，在酸性中分子内酯化为内酯、重排生成茚衍生物，和 2-溴甲基-4-三苯甲基吗啉作用成醚，氢化羰基为羟基，最后水解脱水消除，得到盐酸茚洛秦。



**用途**　脑功能改善剂，能改善脑代谢，增强记忆力，并有抗健忘、增强学习、脑波赋活等脑功能赋活作用和对低氧的保护作用。用于脑血管障碍和老年痴呆患者。

**生产厂家**　日本山之内制药株式会社开发，1988 年上市。

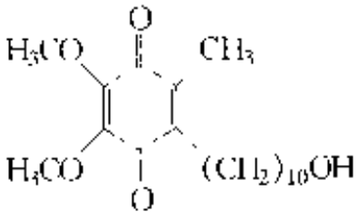
**参考资料**　[1] Kojima T, Niigata K, Fujisura T, Tachikawa S, Nozaki Y, Kagami S and Tasahashi K. Syntheses of (±)-2[(inden-7-yloxy) methyl] morpholine hydrochloride (YM-08054, Indeloxazine hydrochloride) and its derivatives with potential cerebral-activating and antidepressive properties. Chem Pharm Bull, 1985, 33 (9): 3766～3774; [2] Merck Index 12th: 4972; [3] Murakami M, Takahashi K, Kawashima Y, et al. 2-(Indenyloxymethyl)morpholine derivatives. US 4109088, 1978-08-22

## 05616　艾地苯醌　Idebenone　[58186-27-9]

**其它名称**　学名：2-(10-羟基癸基)-5,6-二甲氧基-3-甲基-2,5-环己二烯-1,4-二酮；2-(10-Hydroxydecyl)-5,6-dimethoxy-3-methyl-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione

别名：Avan；CV-2619；Darumia；Mnesis

**结构式**

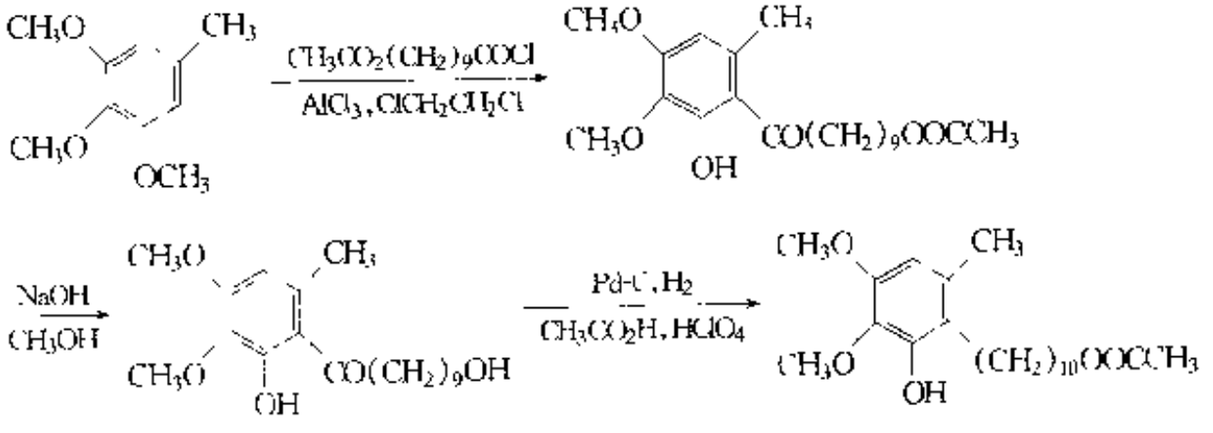


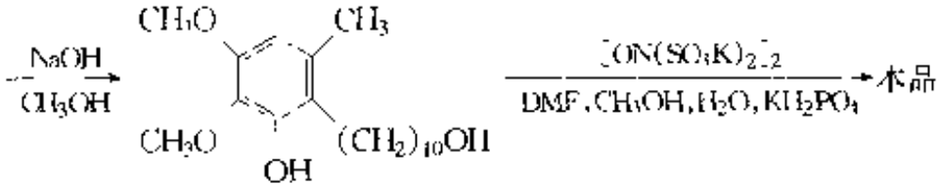
**分子式**　$C_{19}H_{30}O_5$

**相对分子质量**　338.44

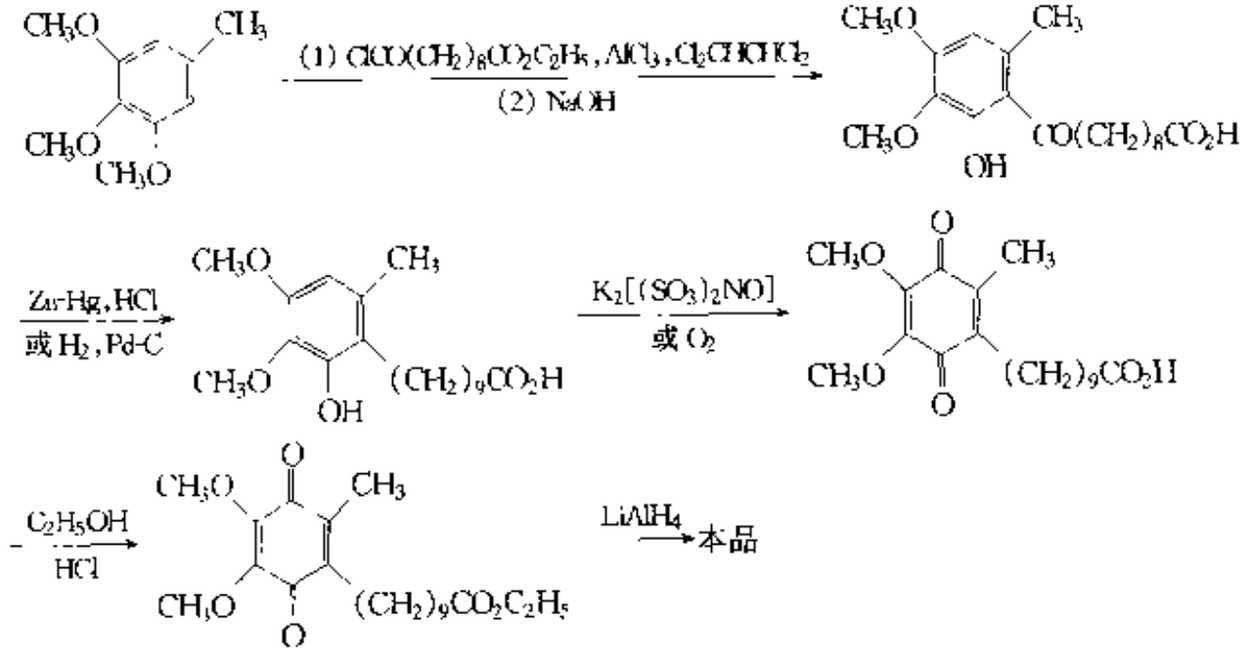
**性状**　从石油醚得橙色针状结晶，熔点 46～50℃。从己烷-乙酸乙酯得结晶，熔点 52～53℃。极易溶于氯仿、甲醇或无水乙醇，易溶于乙酸乙酯，溶于多数有机溶剂，难溶于正己烷，几不溶于水。

**制法**　方法 1：3,4,5-三甲氧基甲苯、10-乙酰氧基癸酰氯和三氯化铝在二氯乙烷中，冰浴冷却搅拌 2h，再室温搅拌 70h。倾入冰水，二氯甲烷提取，水洗，干燥，蒸除溶剂，得浅棕色油状的 6-(10-乙酰氧基-1-氧代癸基)-2,3-二甲氧基-5-甲基苯酚。然后加入甲醇和氢氧化钠，室温搅拌 2h。蒸除溶剂，加入水，用盐酸调至 pH 值 3　过滤析出的结晶，真空干燥。粗品溶于氯仿，用硅胶柱分离，先用氯仿-甲醇（95:5）洗脱杂质，再用氯仿-甲醇（90:10）洗脱，收集所需组分，蒸去溶剂，用乙醚-己烷（1:3）重结晶，得白色结晶的 6-(10-羟基-1-氧代癸基)-2,3-二甲氧基-5-甲基苯酚，熔点 66.5～68℃，收率 63.1%(以 3,4,5-三甲氧基甲苯计)。上述产物和醋酸、5%Pd-C 及 70%高氯酸一起，于室温常压加氢 20h 以上。滤除催化剂后浓缩，加入二氯甲烷，用 5%碳酸氢钠洗涤 2 次，干燥。蒸除溶剂得浅色油状的 6-（10-羟基癸基）-2、3-二甲氧基-5-甲基苯酚，收率 95%。该油状物和新制备的弗瑞麦盐（Fremy's salt）、二甲基甲酰胺-水-甲醇（1:1:1）和小量的磷酸二氢钾于 50℃搅拌 7h。反应完全后加水稀释，用二氯甲烷提取，水洗 2 次，干燥。蒸除溶剂，用正己烷-乙醚（3:1）重结晶，得橘红色针状结晶的艾地苯醌，熔点 54～55℃，收率 69.6%。





方法 2：3,4,5-三甲氧基甲苯和癸二酸单乙酯的酰氯，在三氯化铝催化下进行酰化反应，在 2 位酰化，再水解。然后还原生成 10-(2-羟基-3,4-二甲氧基-6-甲基苯基)癸酸，接着氧化为醌，乙酯化再还原酯基为羟基而得艾地苯醌。和方法 1 的区别仅在于先氧化为醌，而后还原侧链，操作方法和方法 1 均相似。



**用途**　脑功能改善剂，能改善脑能量的代谢，改善脑功能，并有轻度的降压作用。临床用于脑梗死、脑出血及动脉硬化后遗症引起的脑功能障碍、意识低下、情绪紊乱、语言障碍、痴呆等患者。

**生产厂家**　日本武田药品工业公司研制，1986 年 12 月上市。

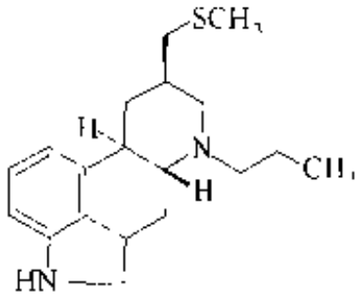
**参考资料**　[1] Okamoto K, Wasazumi M, Kawada M, Goto G, Ashida Y, Oda K, Yajima A, Imeda I and Morimoto H. Synthesis of quinones having carboxy- and hydroxy-alkyl side chains, and their effects on rat-liver lysosomal membrane. Chem Pharm Bull, 1982, 30 (8): 2797-2819; [2] Merck Index 12th: 4952; [3] Morimoto H, Imada I, Watanabe M, et al. 6-Hydroxy-1,4-benzoquinone compounds. US 4271083, 1981-01-02; [4] 陈永江，杨敏，仇繁虔. 艾地苯醌的合成. 中国医药工业杂志，1995, 26 (12): 529~531

## 05617　培高利特　Pergolide　[66104-22-1]

**其它名称**　学名：D-6-正丙基-8β-甲硫基甲基麦角灵；D-6-*n*-Propyl-8β-methylmercaptomethylergoline

别名：培高利得；LY-141B；LY-127809；Celance；Permax

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{26}N_2S$

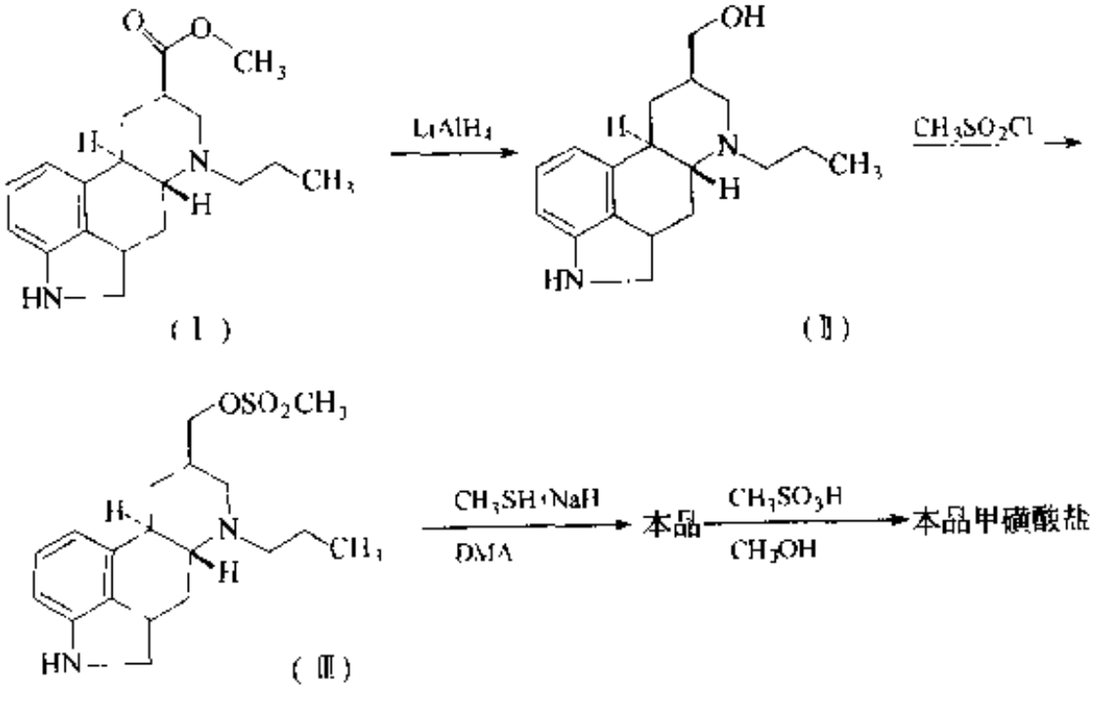
**相对分子质量**　314.49

**性状**　固体，熔点 206～209℃。

甲磺酸培高利特（Pergolide Mesylate）：$C_{19}H_{26}N_2S \cdot CH_4O_3S$。[66104-23-2]。结晶，熔点 225℃（分解）；熔点 258～260℃。UV 最大吸收（水）：279nm（ε6385）；（甲醇）：280nm（ε6980）；（无水乙醇）：281nm（ε6993）。$[\alpha]_D^{20}$ −18.0°～−23.0°（C = 10mg/ml，二甲基甲酰胺）。pKa（66%二甲基甲酰胺）7.8　难溶于二甲基甲酰胺或甲醇，微溶于水、0.01mol/L 盐酸、氯仿、乙腈、二氯甲烷或无水乙醇，极微溶于丙酮，几不溶于 0.1mol/L 氢氧化钠、0.1mol/L 盐酸或乙醚。

**制法**　化合物（Ⅰ）经氢化铝锂还原，再和甲磺酰氯作用，得到 D-6-正丙基-8β-甲磺酰氧甲基麦角灵（Ⅲ）。

25g 甲硫醇溶于 200ml 二甲基乙酰胺（DMA），用冰浴冷至约 0℃，再分批加入 14.4g 50%的氢化钠，使形成甲基硫化钠。然后在室温下加入 10.9g 化合物（Ⅲ）溶于 60ml 二甲基乙酰胺的溶液，在氮气保护下搅拌 1h。加水稀释，水层用乙酸乙酯提取。提取液用水和饱和氯化钠洗后，干燥。蒸去溶剂，剩余物含培高利特，TLC 检测只有一斑点；含培高利特 6.9g，熔点 206～209℃（分解）。




（Ⅰ）　（Ⅱ）　（Ⅲ）

剩余物悬浮于 100ml 沸甲醇，加入 1.6ml 甲磺酸的 10ml 甲醇溶液。加毕，放置任其冷却，并析出甲磺酸培高利特结晶。再冷却后过滤，得 6.0g 甲磺酸培高利特，熔点 255℃（分解）。

**用途**　合成的麦角灵类药物，为新的多巴胺能激动药，其作用更强，且长效。作为左旋多巴、卡比多巴的辅助治疗药物，用于帕金森病的治疗。

**生产厂家**　美国公司开发，1989 年上市。

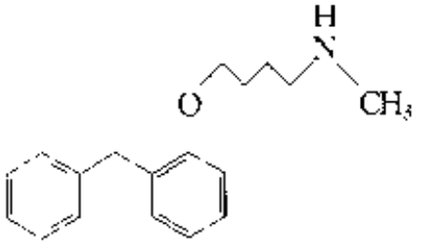
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7304; [2] Misner J W. One-pot process for preparing pergolide. EP 571202, 1993-11-24; [3] Kornfeld E C and Bach N J. 6-*N*-Propyl-8-methoxymethyl or methylmercaptomethylergolines and related compounds. US 4166182, 1979-08-28; [4] Kornfeld E C and Bach N J. 6-*N*-Propyl-8-methoxymethyl or methylmercaptomethylergolines and related compounds as prolactin inhibitors and to treat parkinson's syndrome. US 4180582, 1979-12-25; [5] Kornfeld E C and Bach N J. 6-Ethyl (or allyl)-8-methoxymethyl or methylmercaptomethylergolines and related compounds. US 4202979, 1980-05-13

## 05618　二苯美伦　Bifemelane　[90293-01-9]

**其它名称**　学名：4-(邻苄基苯氧基)-*N*-甲基丁胺；4-(*o*-Benzylphenoxy)-*N*-methylbutylamine

别名：二苯美仑；F-0687；MCI-2016；Alnert；Celeport

**结构式**

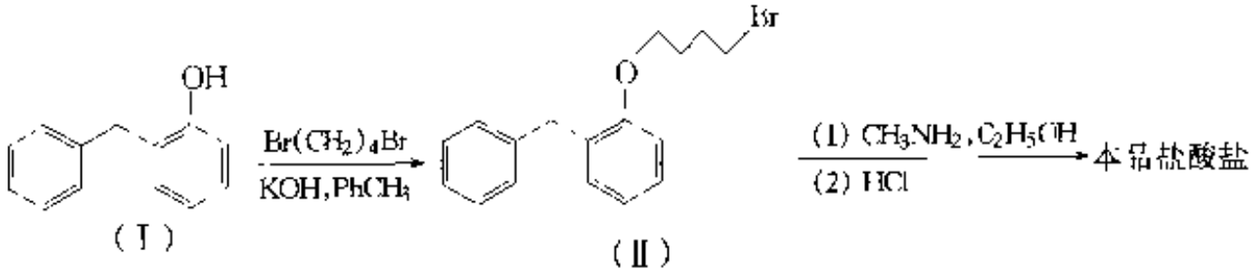


**分子式**　$C_{18}H_{23}NO$

**相对分子质量**　269.39

**性状**　盐酸二苯美伦（Bifemelane Hydrochloride）：$C_{18}H_{23}NO\cdot HCl$。[62232-46-6]。白色结晶性粉末，无臭，味苦。有吸湿性。易溶于氯仿、甲醇、乙醇、冰醋酸或水，略溶于无水乙醇，难溶于无水醋酸或丙酮，几不溶于乙醚。熔点 117～121℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：1000，1080 口服；173，130 腹腔注射。

**制法**　36.8g 邻苄基苯酚、13.2g 氢氧化钾、200ml 甲苯和 90.0g 1,4-二溴丁烷，回流 12h，处理得 40.0g 化合物（Ⅱ），收率 62%。




(Ⅰ)　(Ⅱ)

5g化合物（Ⅱ）、20ml 40%甲胺水溶液溶于乙醇，在室温反应8h。用盐酸处理后，得盐酸二苯美伦，收率96%。

**用途**　脑代谢赋活剂。有激活脑能量代谢、扩张脑血管、增加脑血流量和改善脑神经传导等作用。用于改善脑梗死后遗症、脑出血后遗症伴随的意识低下及情绪障碍。

**生产厂家**　日本三菱化成公司、卫材制药公司开发，1987年12月上市。

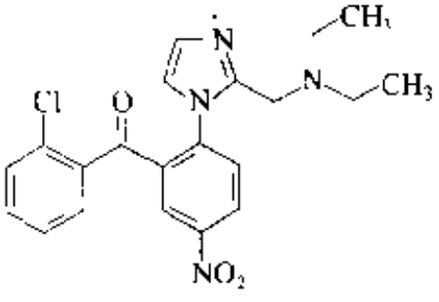
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1255;　[2] Kikunoto R, Tobe A, Tonomura S, et al Pharmaceutically active 2-omega-aminoalkoxydiphenylmethanes. US 4091114, 1978-05-23;　[3] 徐燕，王树华. 二苯美伦的合成. 中国医药工业杂志，1994，25（4）：154～155

## 05619　尼唑苯酮　Nizofenone　[54533-85-6]

**其它名称**　学名：(2-氯苯基)-2-(2-二乙氨基甲基-1-咪唑)-5-硝基二苯甲酮；(2-Chlorophenyl)[2-[2-(diethylamino)methyl]-1*H*-imidazol-1-yl]-5-nitrophenyl]methanone

别名：Midafenone；Y-9179；Ekonal

**结构式**



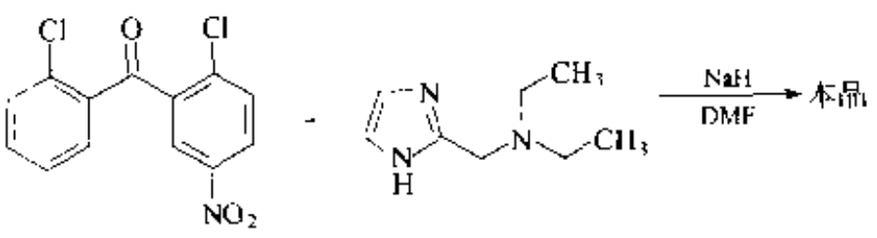
**分子式**　$C_{21}H_{21}ClN_4O_3$

**相对分子质量**　412.88

**性状**　从异丙醚得淡黄色结晶，熔点75～76℃。

富马酸尼唑苯酮（Nizofenone Fumarate）：$C_{21}H_{21}ClN_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$。[54533-86-7]，从异丙醚得淡黄色结晶，熔点157～158℃。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：495，504，1711，1580口服；62，70，63，65静脉注射；270，278，1830，1629皮下注射。

**制法**　15.3g 2-(二乙氨基甲基)咪唑溶于100ml二甲基甲酰胺，加入4.6g 50%的氢化钠。在室温下搅拌30min后，在冰浴冷却下加入29.6g 2,2′-二氯-5-硝基二苯酮。在室温下搅拌2h后，再在60℃下搅拌1h。减压浓缩反应液，往剩余液加入水后，用乙酸乙酯提取。再用5%盐酸提取乙酸乙酯溶液。用碳酸氢钠中和酸



性提取液，再用乙酸乙酯提取。提取液水洗，用活性炭过滤。滤液用无水硫酸镁干燥，减压浓缩，剩余物用异丙醚重结晶，得 33.1g 淡黄色的尼唑苯酮结晶，熔点 75～76℃。

**用途**　对局部及全脑缺血模型、全脑缺血再供血模型、缺氧模型有延长生存时间作用，有改善脑机能和缩小脑栓塞病灶效果。用于轻至中等程度蛛网膜下腔出血急性期的缺血所引起的脑障碍。

**生产厂家**　日本吉富制药株式会社开发，1988 年 6 月上市。

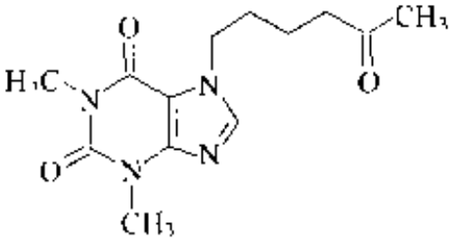
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:6759; [2] Nakanishi M, Yokobe T, Arai T, et al. 1-[2-(2-Chlorobenzoyl)-4 nitrophenyl]-2-(diethylaminomethyl)-imidazole. US 3915981, 1975-10-28

## 05620　洛米茶碱　Lomifylline　[10226-54-7]

**其它名称**　学名：3,7-二氢-1,3-二甲基-7-(5-氧代己基)-1*H*-嘌呤-2,6-二酮；3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-7-(5-oxohexyl)-1*H*-purine-2,6-dione

别名：己酮茶碱；己酮异可碱；Lomifilline；Cervilane

**结构式**



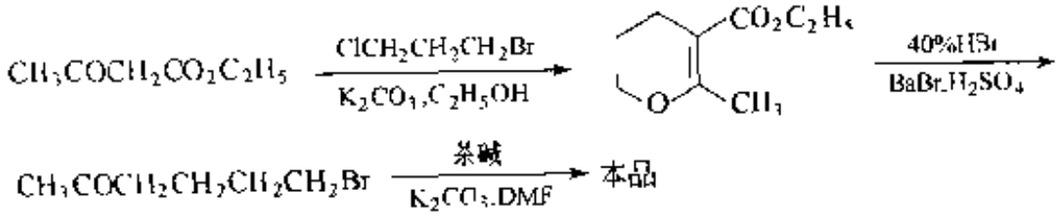
**分子式**　$C_{15}H_{18}N_4O_3$

**相对分子质量**　278.31

**性状**　从异丙醇得白色结晶，熔点 75～76℃。

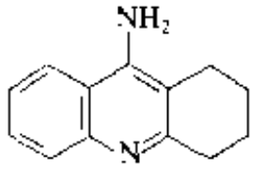
**制法**　乙酰乙酸乙酯、1,3-溴氯丙烷和碳酸钾溶于 96% 乙醇，反应得到化合物（Ⅰ），收率 70.1%。化合物（Ⅰ）、40% 氢溴酸和溴化钠混合均匀，加入浓硫酸，室温搅拌过夜。经常规处理后，减压蒸馏得 1-溴-5-己酮，收率 76.8%，沸点 85～87℃/667Pa。

无水茶碱、1-溴-5-己酮、无水碳酸钾溶于二甲基甲酰胺，在 30～35℃ 下搅拌过夜。蒸去溶剂后，用氯仿提取，除去大部分溶剂即析出结晶，用异丙醇重结晶，得白色结晶的洛米茶碱，收率 75.5%，熔点 74.5～75.5℃。




**用途**　周围血管扩张药。和小剂量的双氢麦角汀配方制成的复方制剂，为 Cervilane，作为抗脑衰老药使用，用于因脑血管疾病、脑衰老引起的精神行为紊乱和脑外伤综合症的治疗。

**结构式**



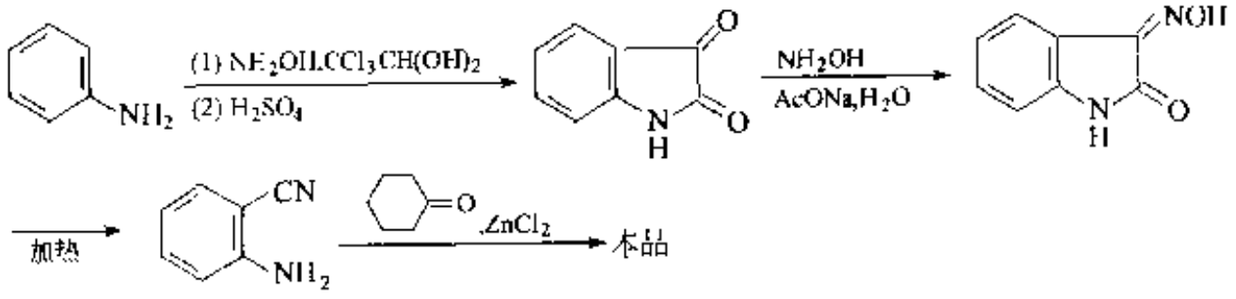
**分子式**　$C_{13}H_{14}N_2$

**相对分子质量**　198.27

**性状**　从烯醇得八面结晶体，熔点 183～184℃。

盐酸他克林 (Tacrine Hydrochloride)：$C_{13}H_{14}N_2 \cdot HCl$。[1684-40-8]。从浓盐酸得黄色针状结晶，熔点 283～284℃。味苦。溶于水。1.5%水溶液的 pH 值为 4.5～6。

**制法**　苯胺和羟胺及水合三氯乙醛反应后，再硫酸催化环合得靛红，收率 63.4%。靛红、过量的盐酸羟胺、乙酸钠三水合物和水，在 60℃剧烈搅拌后室温放置过夜。过滤，乙醇-水重结晶，得靛红-3-肟，收率 92%。靛红-3-肟加热至熔融，剧烈分解生成邻氨基苯甲腈，用乙醚溶解收集。蒸出乙醚后减压蒸馏得产品，收率 86.8%，沸点 112～114℃/0.8kPa，熔点 48～50℃。邻氨基苯甲腈溶于环己酮，加入等摩尔的无水二氯化锌，搅拌回流。冷却过滤，固体用乙醚洗数次后，悬于水中，加 30%氢氧化钠至强碱性，用二氯甲烷提取。提取液水洗，干燥，浓缩，用甲苯重结晶，得微黄色片状的他克林结晶，收率 92.6%，熔点 182～184℃。




**用途**　有中枢神经系统活性的毒扁豆碱酯酶药物。用于治疗阿尔茨海默病。

**生产厂家**　美国 W-L 公司开发，1993 年上市。

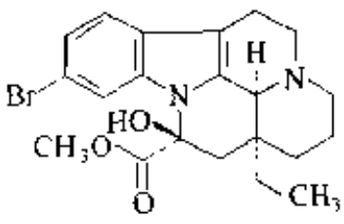
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9199; [2] 陈卫平，廖永良. 他克林的合成. 中国医药工业杂志，1995，26 (6)：246～247

## 05623　溴长春胺　Brovincamine　[57475-17-9]

**其它名称**　学名：11-溴长春胺；*cis*-11-Bromovincamine

别名：BV-26-723；Sabromin；Zabromin

**结构式**



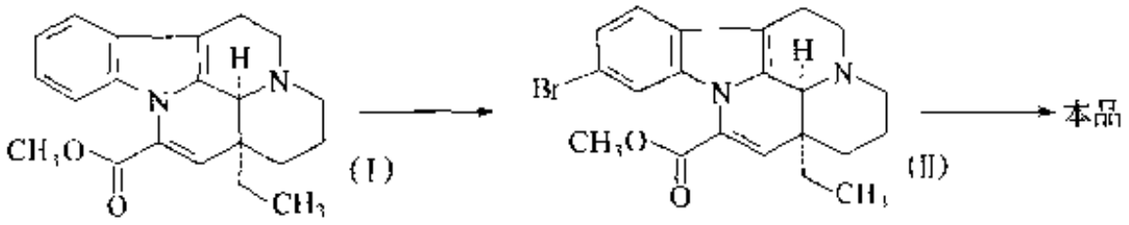
**分子式**　$C_{21}H_{25}BrN_2O_3$

**相对分子质量**　433.35

**性状**　从异丙醇结晶，熔点214℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ +8.7°(1%，氯仿)。

富马酸溴长春胺（Brovincamine Fumarate）：$C_{21}H_{25}BrN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$，[84964-12-5]。熔点144℃。$[\alpha]_D^{20}$ +4.7°(0.388%，水)。

**制法**　化合物（Ⅰ）先溴代后，再碱性水解，即得溴长春胺。




**用途**　有加速椎动脉、颈内动脉与脑血流作用以及由钙拮抗作用而产生的血管扩张作用。为脑循环、代谢改善剂，用于改善脑梗死后遗症、脑动脉硬化症的各种症状。

**生产厂家**　1986年上市。

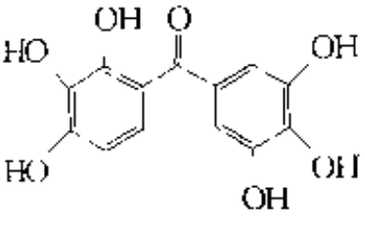
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1473; [2] Pfaeffli P. Verfahren zur Herstellung von neuen heterocyclischen Verbindungen. DE 2458164, 1975-06-26; [3] Pfaeffli P. Increasing vigilance or treating cerebral insufficiency with substituted vincamines. US 4146643, 1979-03-27

## 05624　依昔苯酮　Exifone　[52479-85-3]

**其它名称**　学名：(2,3,4-三羟基苯基)(3,4,5-三羟基苯基)甲酮；(2,3,4-Trihydroxyphenyl)(3,4,5-trihydroxyphenyl)methanone

别名：依苯昔酮；4-Galloylpyrogallol；Adlone

**结构式**

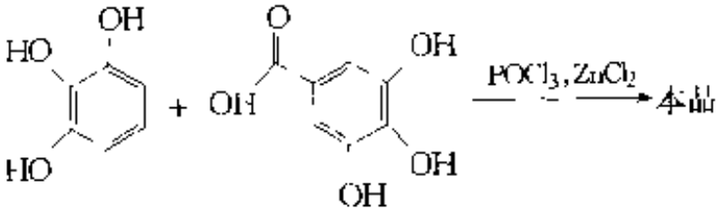



**分子式**　$C_{13}H_{10}O_7$

**相对分子质量**　278.22

**性状**　从水溶液结晶，熔点270℃；细微的黄色针状结晶，熔点272~273℃。急性毒性$LD_{50}$大鼠（g/kg）：0.355腹腔注射，1.425口服。

**制法**　16g没食子酸、20g连苯三酚、35g无水氯化锌和100ml三氯氧磷，在55~60℃反应2.5h。在20℃以下，缓慢倾入1L冰水中。静置2h后过滤，用水(2×150ml)、1%碳酸氢钠(2×50ml)、水(3×100ml)洗至pH值约5。溶入



150ml 95%乙醇，活性炭脱色，过滤。加 150ml 水，10℃放置 4h。过滤，小量去离子水洗，干燥得依昔苯酮，收率 49.1%。

**用途**　思维增强剂。用于老年性痴呆症及帕金森病。

**生产厂家**　法国 Pharmascience 公司开发，1988 年上市。

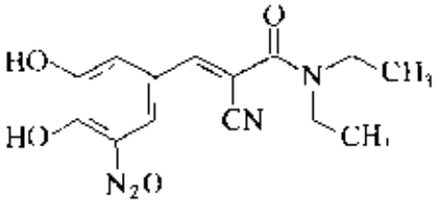
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3958; [2] 焦建宇，冯怡民，史守镛. 依昔苯酮的合成. 中国医药工业杂志，1997，28 (7)：299－300; [3] Gazave J M, Rancurel A and Grenier G. Certain biphenyl derivatives used to treat disorders caused by increased capiliary permeability US 4015017, 1977-03-29

## 05625　恩他卡朋　Entacapone　[130929-57-6]

**其它名称**　学名：(*E*)-2-氰基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-*N*,*N*-二乙基-2-丙烯酰胺；(*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N*,*N*-diethyl-2-propenamide

别名：Comtess

**结构式**



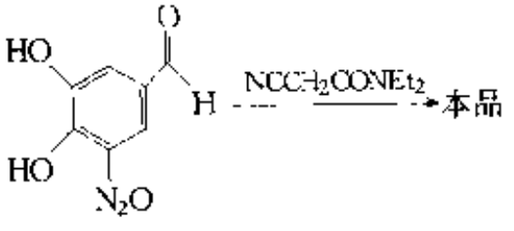
**分子式**　$C_{14}H_{15}N_4O_4$

**相对分子质量**　303.29

**性质**　结晶，熔点 162～163℃。

**制法**　1.83g 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 1.5g *N*,*N*-二乙基氰基乙酰胺和催化量的哌啶乙酸盐溶于 40ml 干燥乙醇中，搅拌过夜，得 2.23g 粗品，收率 73%，熔点 153～156℃。

在 90℃下加热，将 3.0kg 粗品溶于含 80gHBr（或 40gHCl）的 8.0kg 乙酸（或甲酸）中。缓慢冷却到 20℃，并在此温度搅拌 20h，然后在 15℃搅拌 6h。过滤收集析出的结晶，先小心地用冷的（4℃）1L 甲苯-乙酸（1:1 *v*/*v*）的混合液洗，再用 1L 的冷甲苯洗。在真空和 45℃下干燥，得 2.4kg 结晶性的纯的恩他卡朋，收率 80%，熔点 162～163℃。




**用途**　为 COMT 抑制剂，用于治疗帕金森病。

**生产厂家**　芬兰奥利安公司开发，1998 年在瑞典上市。

**参考资料**　[1] Pippuri A K, Honkanen E J and Haarala J V. Stabile polymorphic form of (*E*) N,*N*-diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamide and the processfor its preparation. EP 426468, 1995-05-08; [2] Backstrom R J, Heinola K E, Honkanen E J, et al. Pharma-

cologically active compounds, methods for the preparation thereof and compositions containing the same. US 4963590, 1990-10-16; [3] BackstromR J, Heinola K E, Honkanen E J, et al. Catechol derivatives. GB 2200109, 1988-07-27

## 第七节　抗癫痫药

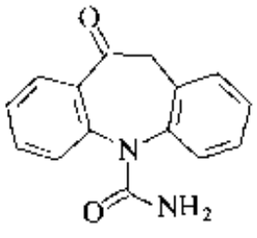
癫痫是一种常见的发作性神经症状。抗癫痫药物的主要用途是预防和控制癫痫的发作。按化学结构分类，抗癫痫药可分为巴比妥类、乙内酰脲类、噁唑酮类、丁二酰亚胺类、乙酰脲类、苯并氮杂䓬类等。在这些类别的药物中，有些是镇静催眠药。同样，抗癫痫药常常也有镇静、抑郁等一些副作用。如何减少这些精神抑制的副作用，是新的抗癫痫药的研究方向。

### 05708　奥卡西平　Oxcarbazepine　[28721-07-5]

**其它名称**　学名：10,11-二氢-10-氧代-5*H*-二苯并[*b*,*f*]氮䓬-5-羧酰胺；10,11-Dihydro-10-oxo-5*H*-dibenz[*b*,*f*]azepine-5-carboxamide

别名：Oxacarbazepine；GP-47680；Trileptal

**结构式**

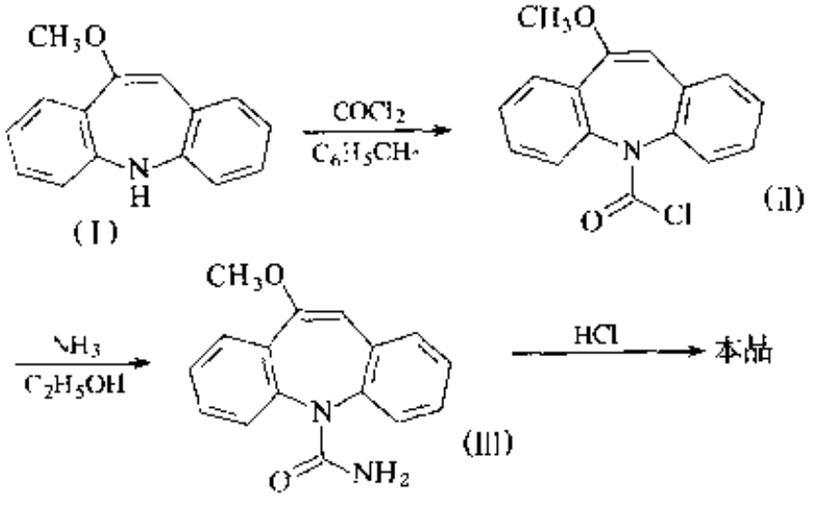


**分子式**　$C_{15}H_{12}N_2O_2$

**相对分子质量**　252.27

**性状**　从乙醇结晶，熔点 215～216℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和光气在甲苯中反应，得到化合物（Ⅱ）。溶于乙醇，在回流状态下通入氨气 4h，得到化合物（Ⅲ）。最后在 2mol/L 盐酸中回流，即得奥卡西平。



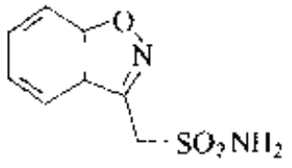

**用途**　为卡马西平衍生物，作用和卡马西平相同，但副作用较小，无不良药物相互作用。用于抗癫痫。

## 05710　唑尼沙胺　Zonisamide　[68291-97-4]

**其它名称**　学名：1,2-苯并异噁唑-3-甲磺胺；1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

别名：佐尼沙胺；AD-810；CI-912；Aleviatin；Exceglan；Excegran

**结构式**

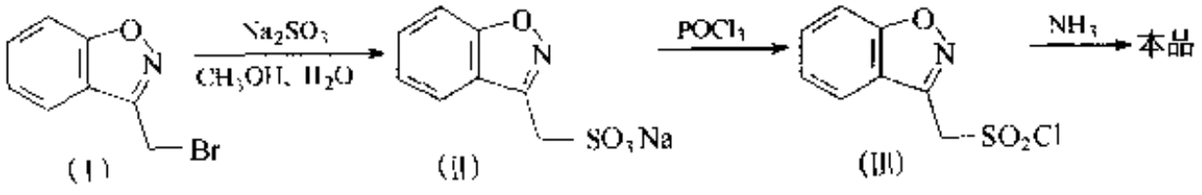


**分子式**　$C_8H_8N_2O_3S$

**相对分子质量**　212.23

**性状**　白色至微黄色结晶或结晶性粉末，无臭，味苦。极易溶于丙酮，溶于甲醇、乙醇、乙酸乙酯或乙酸，微溶于水、正己烷、乙醚或氯仿。熔点 160～163℃；熔点 162～166℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：1892，2001 口服；1273，2569 皮下注射；699，733 腹腔注射；604，748 静脉注射。

**制法**　3-(溴甲基)-1,2-苯并异噁唑（Ⅰ）在甲醇中，和亚硫酸钠水溶液在 50℃搅拌 4h，得到 1,2-苯并异噁唑-3-甲磺酸钠（Ⅱ）。和三氯氧磷反应转化为酰氯后，再和氨作用得到唑尼沙胺。




(Ⅰ)　(Ⅱ)　(Ⅲ)

**用途**　用于癫痫大发作、小发作、局限性发作、癫痫持续状态及精神运动性发作。

**生产厂家**　日本大日本制药公司开发，1989 年 3 月 20 日上市。

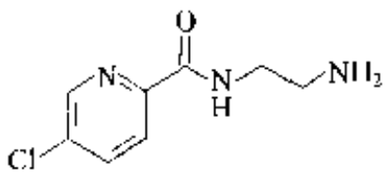
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10323；　[2] Uno H, Kurokawa M and Masuda Y. Methane-sulfonamide derivatives, the preparation thereof and composition comrising the same. US 4172896, 1979-10-30；[3] Uno H, Kurokawa M and Masuda Y. Sulfamoylmethylbenzisoxazole und -benzoxazole. DE 2825410, 1979-12-13

## 05711　拉扎贝胺　Lazabemide　[103878-84-8]

**其它名称**　学名：*N*-(2-氨基乙基)-5-氯-2-吡啶羧酰胺；*N*-(2-Aminoethyl)-5-chloro-2-pyridinecarboxamide

别名：Ro-19-6327

**结构式**

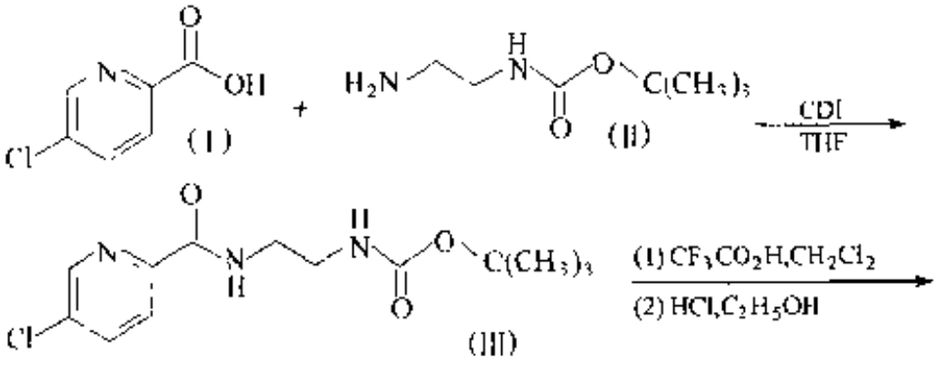


**分子式**　$C_8H_{10}ClN_3O$

**相对分子质量**　199.64

**性状**　单盐酸拉扎贝胺（Lazabemide Monohydrochloride）：$C_8H_{10}ClN_3O \cdot HCl$，[103878-83-7]。从甲醇-乙醚结晶，熔点 193～195℃，分配系数（正辛醇/水）：约 0.1。pKa 8.9。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：1000～2000 口服。

**制法**　5-氯吡啶-2-羧酸（Ⅰ）和N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯（Ⅱ），在羰二咪唑（CDI）存在下，在四氢呋喃中回流，得到化合物（Ⅲ）。再和三氟乙酸在二氯甲烷中回流水解，然后用乙醇盐酸处理，得到单盐酸拉扎贝胺。




**用途**　抗帕金森病药。为作用于脑内和外周器官的选择性可逆的单胺氧化酶 B（MAO-B）抑制剂。

**生产厂家**　Hoffmann-LaRoche 开发。

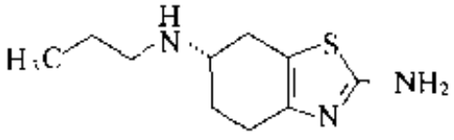
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5407；[2] 周斌编译. 抗帕金森氏病药 Lazabemide Hydrochloride. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1994，15（3）：173～174；[3] Imhof R and Kyburz E. Ethylenediamine monoamides. US 4764522，1988-08-16

## 05712　普拉克索　Pramipexole　[104632-26-0]

**其它名称**　学名：(S)-4,5,6,7-四氢-$N^6$-丙基-2,6-苯并噻唑二胺；(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-$N^6$-propyl-2,6-benzothiazolediamine

别名：帕拉米噻唑；SND-919；Mirapex

**结构式**




**分子式**　$C_{10}H_{17}N_3S$

**相对分子质量**　211.33

**性状**　二盐酸普拉克索（Pramipexole Dihydrochloride）：$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl$，[104632-25-9]。从甲醇结晶，熔点 296～298℃。$[\alpha]_D^{20} - 67.2°$(C = 1，甲醇)。

**制法**　0.02mol 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑溶于 34ml DMF，加入 0.022mol 正丙醛，在 50℃加热 1h。冷却，加入 0.02mol 硼氢化钠，在 50℃加热 30min。减压蒸出大部分溶剂，剩余物溶于 20ml 水，用 2mol/L 盐酸调至 pH 值 1。水层用乙酸乙酯萃取，萃取液和有机层丢弃。往水层中加入碳酸钾至碱性，然后用乙酸乙酯萃取，萃取液干燥，浓缩，加入含 HCl 的乙醚溶液，得到二盐酸

**用途**　$\alpha_1$-$D_2$ 激动剂。用于治疗帕金森病。

**生产厂家**　德国 Boehringer Ingelheim 开发，1996 年在日本上市。

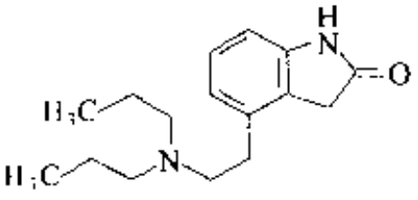
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9209;　[2] Griss G, Kleemann M, Grell W. Neue Azepin-Derivate. DE 2040510, 1972-02-17;[3] Griss G, Kleemann M, Grell W, et al. 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-6*H*-thiazolo or oxazolo[5,4-*d*]azepines and salts. US 3804849, 1974-04-16

## 05714　罗匹尼罗　Ropinirole　[91374-21-9]

**其它名称**　学名：4-[2-(二丙氨基)乙基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮；4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one

别名：SKF-101468；SKF-101468A；ReQuip

**结构式**

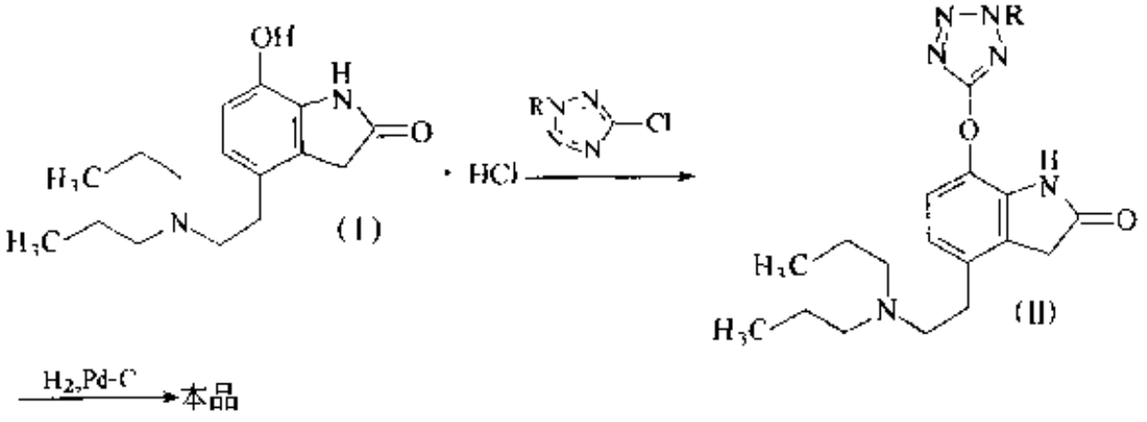


**分子式**　$C_{16}H_{24}N_2O$

**相对分子质量**　260.38

**性状**　盐酸罗匹尼罗（Ropinirole Hydrochloride）：$C_{16}H_{24}N_2O\cdot HCl$。[91374-20-8]。从乙腈结晶，熔点 241～243℃。

**制法**　7-羟基-4-[2-(二丙氨基)乙基]-2(3*H*)-吲哚盐酸盐（Ⅰ）和 5-氯四唑衍生物反应成醚，生成物（Ⅱ）在钯-炭催化下加氢，得到产物。



**用途**　多巴胺 $D_2$ 激动剂。用于治疗帕金森病。

**生产厂家**　英国 SmithKline Beecham 公司开发，1996 年在英国上市。

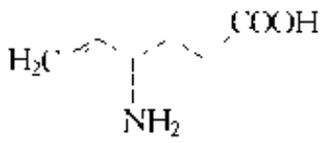
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8416;　[2] Gallagher G Jr. 4-Aminoalkyl-2(3*H*)-indolones. US 4452808, 1984-06-05

## 05715　氨己烯酸　Vigabatrin　[60643-86-9]

**其它名称**　学名：4-氨基-5-己烯酸；4-Amino-5-hexenoic acid

别名：GVG；MDL-71754；RMI-71754；Sabril

**结构式**

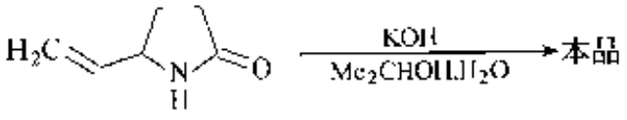


**分子式**　$C_6H_{11}NO_2$

**相对分子质量**　129.16

**性状**　从乙醇-水结晶。熔点209℃。易溶于水。急性毒性$LD_{50}$小鼠(mg/kg)：＞2500 腹腔注射。

**制法**　5-乙烯基-2-吡咯烷酮（Ⅰ）和氢氧化钾，在含水异丙醇中进行水解反应，得到氨己烯酸，收率87%。



(Ⅰ)

**用途**　对酶活性有高度的选择性，是4-氨基丁酸（GABA）转氨酶的不可逆抑制剂。用于其它抗癫痫药不能满意控制的癫痫。

**生产厂家**　英国 MerrellDow 制药公司开发，1989年上市。

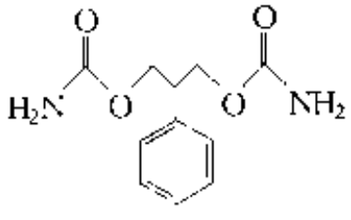
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10114; [2] Goralski C T, Hoops J F and Ramanarayanan K A. Process for the production of vinyl-GABA. EP 427197, 1991-05-15

## 05716　非尔氨酯　Felbamate　[25451-15-4]

**其它名称**　学名：2-苯基-1,3-丙二醇二氨基甲酸酯;2-Phenyl-1,3-propanediol dicarbamate

别名：非氨酯；ADD-03055；W-554；Felbamyl；Felbatol；Taloxa

**结构式**

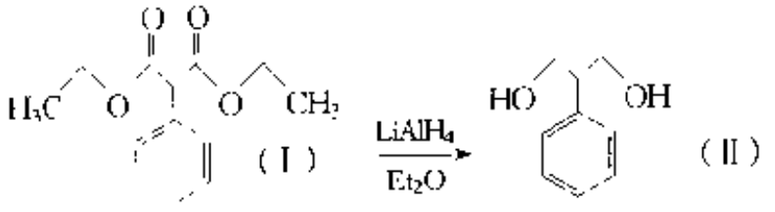


**分子式**　$C_{11}H_{14}N_2O_4$

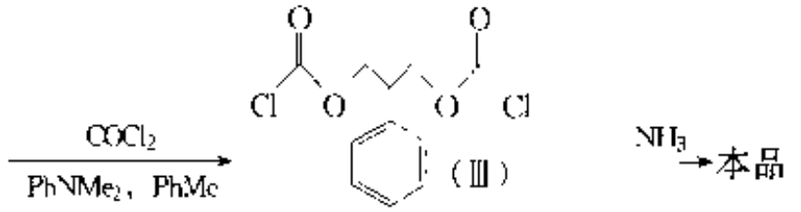
**相对分子质量**　238.24

**性状**　白色粉末，无臭。熔点151～152℃。易溶于二甲亚砜、1-甲醇-2-吡咯烷酮或二甲基甲酰胺，微溶于甲醇、乙醇、丙酮、氯仿或水。

**制法**　50g 2-苯基丙二酸二乙酯（Ⅰ）在500ml无水乙醚中，用12g氢化铝锂还原。得到的23g2-苯基-1,3-丙二醇(Ⅱ)和31gN,N-二甲基苯胺溶于100ml甲苯中，在－10℃下，将该混合液加到33g光气在150ml无水甲苯的溶液中。然后在



(Ⅰ)　(Ⅱ)




－5～5℃维持反应 20min，再用 5%盐酸洗，用无水硫酸钠干燥。接着通入氨气至饱和，加热至回流，过滤得到非尔氨酯。

**用途**　新型抗癫痫药，无其它抗癫痫药的镇静、抑郁、敌对行为、体重增加和认识能力减弱的副作用。单一治疗或附加治疗部分性癫痫开始发作的 14 岁以上患者，附加治疗只发生于儿童的由于类小发作所引起的部分性发作或全身性发作。

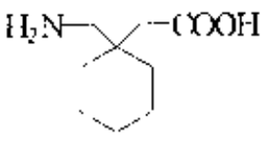
**生产厂家**　Carter-Wallace 公司开发，1993 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3988; [2] Walker D, Babad E, Tann C H, et al. Process for preparing felbamate, 2-phenyl-1, 3-propanediol and intermediates. WO 9406737, 1994-03-31; [3] Walker D, Babad E and Tann C H. Process for preparing felbamate and intermediates thereto. WO 9427941, 1994-12-08

## 05717　加巴喷丁　Gabapentin　[60142-96-3]

**其它名称**　学名：1-(甲氨基)环己烷乙酸；1-(Aminomethyl)cyclohexaneacetic acid

别名：CI-945；Goe-3450；GOE-3450；Neurontin

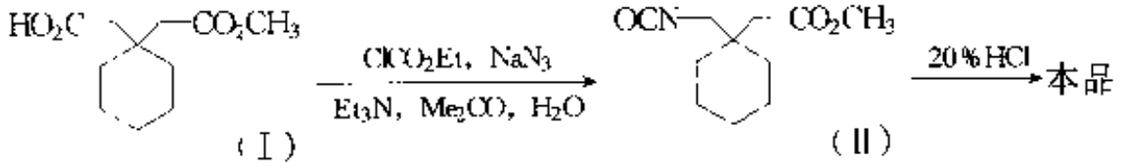
**结构式**　

**分子式**　$C_9H_{17}NO_2$

**相对分子质量**　171.24

**性状**　从乙醇-乙醚结晶，熔点 162～166℃；熔点 165～167℃。$pKa_1$（25℃）3.68；$pKa_2$ 10.70。等电点 7.14。pH 值 7.4 时的溶解度超过 10%。

**制法**　1,1-环己烷二乙酸单甲酯（Ⅰ）和溶于含三乙胺的丙酮中的氯甲酸乙酯及溶于水的叠氮钠反应，形成的产物（Ⅱ）在 20%盐酸中回流 3h，得到加巴喷丁。




（Ⅰ）　（Ⅱ）

**用途**　用于常规抗癫痫药不能满意控制或不能耐受的局限性发作的癫痫患者，以及局限性发作并继而全身化的癫痫患者的附加治疗。

**生产厂家**　美国 Warner-Lambert 公司开发，1993 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4343; [2] Satzinger G, Hartenstein J, Herrmann M, et al. Cyclic amino acids. US 4024175, 1977-05-17; [3] Pesachovich M, Singer C and Pilarski G. Preparation of gabapentin. US 6255526, 2001-07-03; [4] Palocchi M, Arrighi K, Russo L, et al. Process for the preparation of gabapentin. WO 0001660, 2000-01-13; [5] Tenconi F and

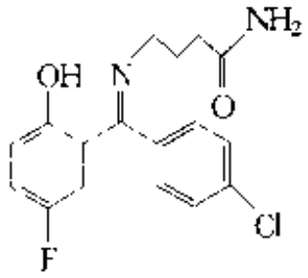
Giordani C. A process for the preparation of gabapentin. WO 0058268, 2000-10-05; .6 Bryans J S and Blakemore D C. Method for the stereoselective synthesis of cyclic amino acids WO 0142190, 2001-06-14

## 05718　卤加比　Halogabide　[62666-20-0]

**其它名称**　学名：4-[[(4-氯苯基)(5-氟-2-羟基苯基)亚甲基]氨基]丁酰胺；4-[[(4-Chlorophenyl)(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)methylene]amino]butanamide

别名：普罗加比；Progabide；SL-76.002；Gabren (e)

**结构式**

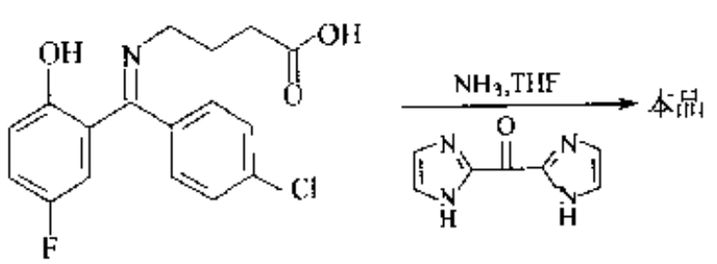


**分子式**　$C_{17}H_{16}ClFN_2O_2$

**相对分子质量**　334.78

**性状**　从环己烷和甲苯结晶，熔点 133～135℃；可能有第二个晶体，熔点 142.5℃。UV 最大吸收（甲醇）：332，250，210（ε4200，10900，24000）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：900 腹腔注射。

**制法**　在 0℃ 和搅拌下，在 10min 内，往 42g（0.125mol）4-[[α-(对氯苯基)-5-氟亚水杨基]氨基]丁酸溶于 130ml 无水四氢呋喃的溶液中，分批加入 22.3g（0.1375mol）95% 的羰基二咪唑。然后在 0℃ 下搅拌 15min，再在室温下搅拌 15min。在搅拌下，把该溶液滴入 800ml 液氨，然后搅拌至蒸干。油状剩余物溶入 500ml 氯仿，依次用水、碳酸氢钠水溶液和水洗。在活性炭存在下用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液蒸发至干。剩余物加入石油醚后形成结晶，过滤，并用石油醚洗，尽最大程度抽干。用 1:1 的环己烷和甲苯重结晶，活性炭处理，在真空管中于 60℃ 加热干燥。得 28g 卤加比，收率 67%，熔点 133～135℃。




**用途**　拟氨基丁酸药，为 γ-氨基丁酸受体的直接激动药。用于癫痫（特别是部分性发作）及痉挛状态。

**生产厂家**　法国 Synthelabo 公司开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7955; [2] Kaplan J P, Jalfre M and Giudicelli D P R L. Benzylidene derivatives. US 4094992, 1978-06-13

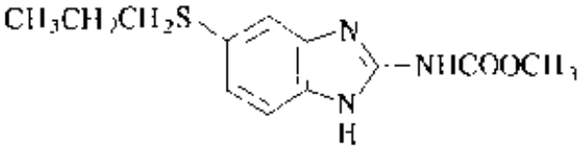
# 第六章　抗寄生虫病药物

抗寄生虫病药物是用来杀灭和驱除寄生于宿主（人和动物）体内的各种寄生虫。此类药物一般按作用的寄生虫种类的不同来分类，可分为驱肠蠕虫药、抗吸虫病药及抗丝虫病药、抗疟药及其它抗寄生虫病药物。

## 06109　阿苯达唑　Albendazole　[54965-21-8]

**其它名称**　学名：5-丙硫基-2-苯并咪唑氨基甲酸甲酯；Methyl 5-(Propylthio)-2-benzimidazolecarbamate

别名：阿苯哒唑；肠虫清；扑尔虫；丙硫丙咪唑；丙硫咪唑；丙硫苯咪唑；阿苯唑；抗蠕敏；SKF-62979；Bilutac；Eskazole；Proftril；Valbazen；Zentel

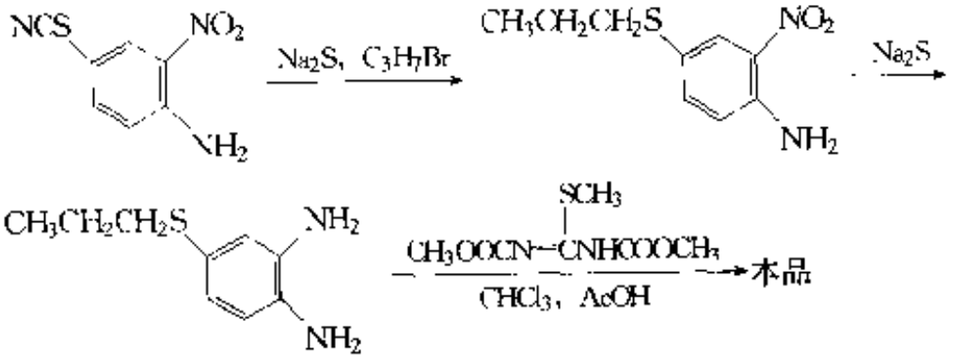
**结构式**　

**分子式**　$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

**相对分子质量**　265.34

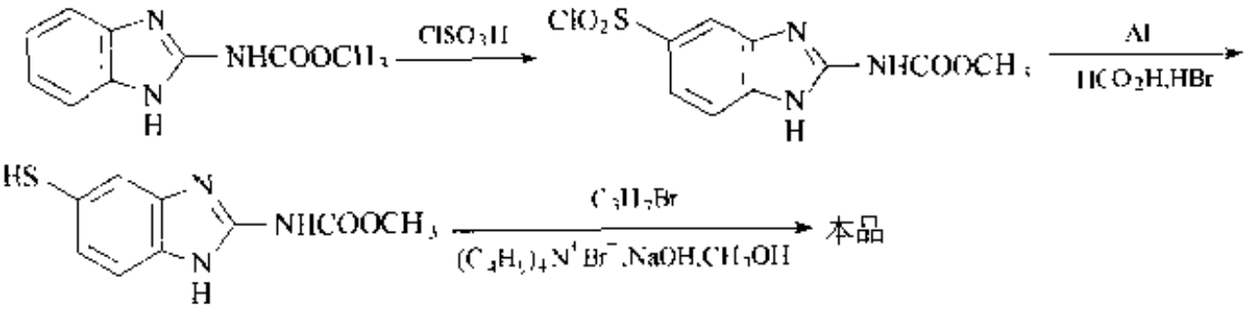
**性状**　白色或类白色结晶性粉末，无臭无味。溶于冰醋酸，微溶于丙酮或氯仿，几不溶于乙醇，不溶于水。熔点206～212℃（分解）。熔点208～210℃（Merck Index 12th）。

**制法**　方法1：硫化钠溶于95%乙醇中，在50℃下加入2-硝基-4-硫氰酸酯基苯胺。在60℃下搅拌，冷却到40℃，一次性加入溴丙烷，于40℃反应后再升至60℃反应。加入硫化钠，在80℃下反应。减压蒸出乙醇，加入水。冷却，用氯仿提取。提取液水洗，干燥，加入*S*-甲基-*N*,*N*-二(甲氧羰基)异硫脲和冰醋酸，回流。蒸出氯仿，加入甲醇。冷却，抽滤，用甲醇洗涤，干燥，得阿苯达唑粗品。



方法2：在搅拌和冰浴冷却下，往氯磺酸中缓慢加入多菌灵，保持内温15～20℃，加毕在40℃下搅拌。在0℃以下，把反应液缓慢滴到95%乙醇中，滤集沉淀，以少量乙醇洗，干燥，得氯磺化产物，收率90.8%。把该氯磺化产物

加到甲酸、水和40%氢溴酸的溶液中，再加金属铝粉。在35～40℃下搅拌，再在60～65℃下反应。冷却后过滤，滤液用40%氢氧化钠调至pH值3。滤集沉淀，洗涤，干燥，得巯基化物，收率82.5%。将该巯基化物加到氢氧化钠水溶液中，活性炭脱色。加入溴化四丁基铵，再加入溴丙烷的甲醇溶液，在35～40℃下反应。冷却，滤集沉淀，洗至中性，干燥，得白色结晶的阿苯达唑，收率87.5%，熔点207～209℃。



多菌灵在冰乙酸存在下，和硫氰酸钠反应，引入硫氰基后，再用硫化钠还原后和溴丙烷反应，也得阿苯达唑。

阿苯达唑可用下列方法精制：粗阿苯达唑（以干品计）和85%工业甲酸(1:3.5)一起搅拌升至60℃，待粗品完全溶解后，依次加入连二硫酸钠、活性炭和EDTA。继续搅拌升温至80℃保温、抽滤，滤液倾入去离子水中，在搅拌下用18%～20%氨水中和至pH值6.5。抽滤，干燥，得白色产品，熔点206～212℃，精制收率93%～94%。

**规格**　按干燥品计算，含$C_{12}H_{15}N_3O_2S$不得少于98.5%；干燥失重不得过0.5%；炽灼残渣不得过0.2%。

**用途**　广谱驱虫药。可用于驱除蛔虫、蛲虫、绦虫、鞭虫等。

**生产厂家**　湖北天门制药厂，杭州药厂，上海新亚药业公司，陕西汉中市汉江制药厂，广西桂林药厂，湖北制药厂，江苏金坛市医药化工原料实业公司，湖南湘中制药厂，宁夏制药厂，上海宝达兽药制造有限公司。

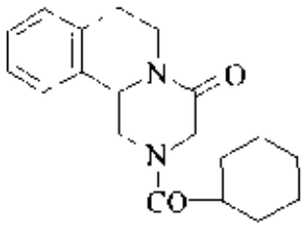
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:211；[2] 高宏武，李振卢. 阿苯达唑合成中闭环剂的改进. 中国医药工业杂志，1994，25(4):153～154；[3] 严捷,朱敏. 由多菌灵合成阿苯达唑的另一方法. 中国医药工业杂志,1997,28(1):10～11；[4] 朱水耕. 阿苯达唑的合成. 中国医药工业杂志，1990，21(5):197～198；[5] 邓晓林. 阿苯达唑的又一精制方法. 中国医药工业杂志，1994，25(12):536～537；[6] 中国药典. 1995年版二部：330；[7] 药品红外光谱集. 第一卷（1995）：光谱号212；[8] 美国药典. 23版：37

## 06110　奥苯达唑　Oxibendazole　[20559-55-1]

**其它名称**　学名：(5-丙氧基-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯；(5-Propoxy-1*H*-

别名：环吡异喹酮；EMBAY8440；Biltricide；Cesol；Droncit

**结构式**

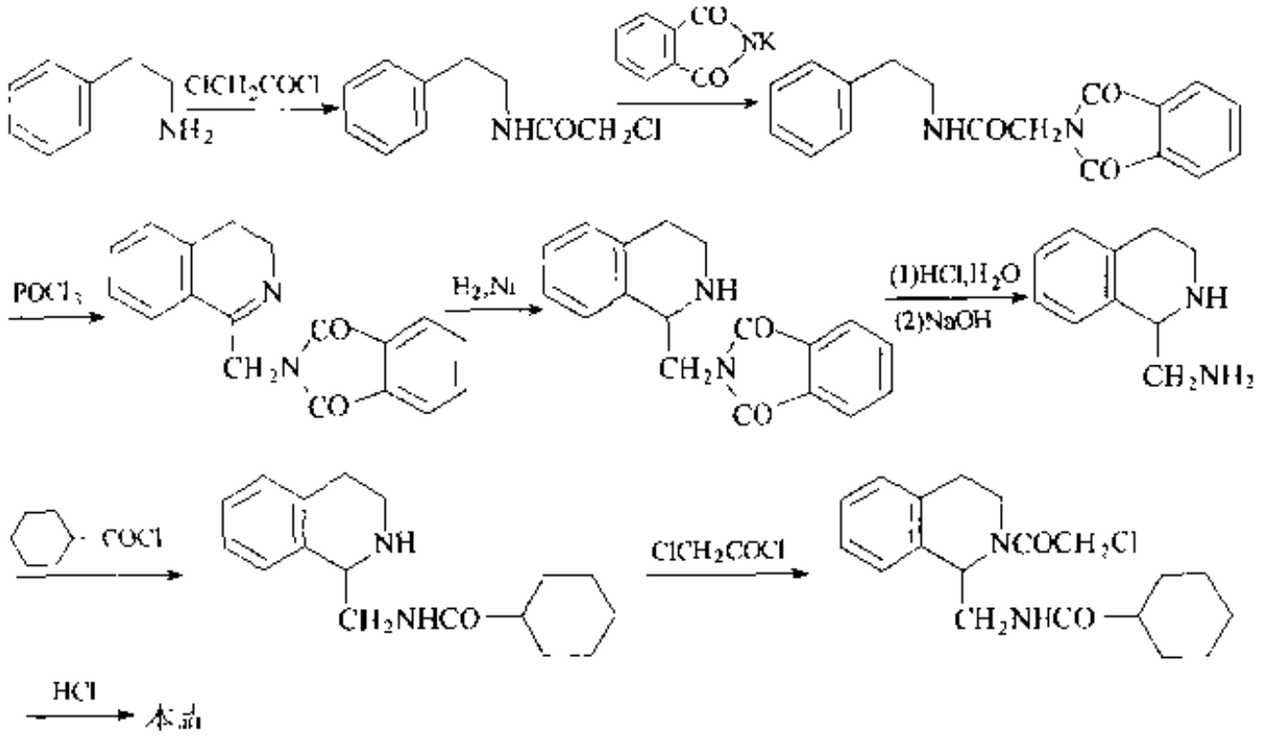


**分子式**　$C_{19}H_{24}N_2O_2$

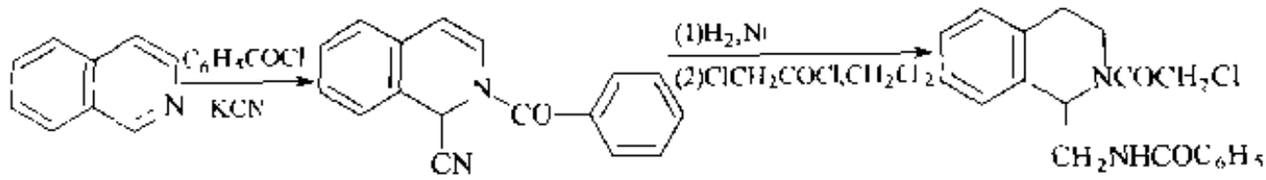
**相对分子质量**　312.41

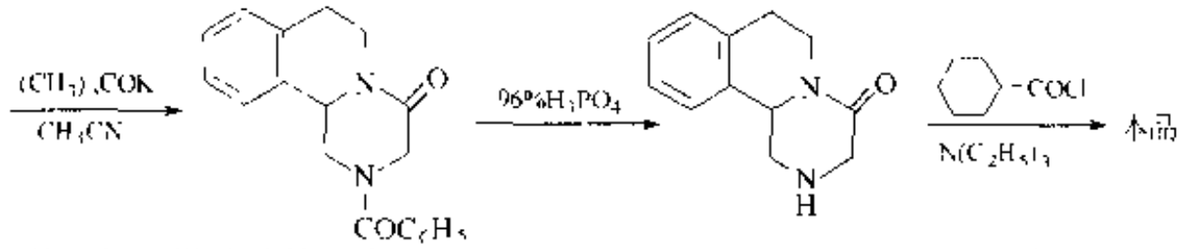
**性状**　白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微苦，有吸湿性。溶解度(g/100ml)：乙醇 9.7，氯仿 56.7，水 0.04，易溶于二甲亚砜，不溶于乙醚。熔点 136～141℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠和大鼠(mg/kg)：2000～3000 口服，>3000 皮下注射。

**制法**　以苯乙胺为原料，用氯乙酰氯进行酰化后，再以苯二甲酰胺钾进行胺化反应引入氨基，在三氯氧磷的作用下环合得3,4-二氢异喹啉衍生物，经氢化、水解得到1-氨甲基四氢喹啉，先后用环己甲酰氯和氯乙酰氯酰化，最后脱氯化氢环合得到吡喹酮。




也可以异喹啉为原料，经 Reissert 反应，在 1 位引入氰基和氮上苯甲酰化，然后氢化，同时苯甲酰基转移到侧链的氨基上，再在环上的氨基上引入氯乙酰基，然后环合、水解、环己甲酰化得吡喹酮。






**规格**　按干燥品计算，含 $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 应为 98.0%～102.0%；干燥失重不得过 0.5%；炽灼残渣不得过 0.1%；含重金属不得过 0.002%。

**用途**　广谱抗寄生虫病药。用于血吸虫病、囊虫病、肺吸虫病、包虫病、姜片虫病、棘球蚴病、蛔虫感染等的治疗和预防。

**生产厂家**　南京制药厂，江苏金坛市中亚化工厂，上海第六制药厂。

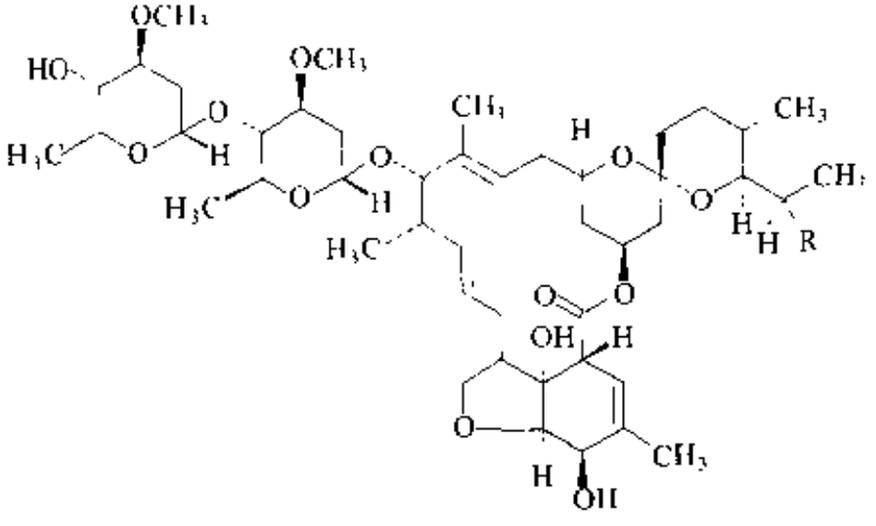
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7896; [2] Seubert J, Thomas H and Andrews P. 2-Acyl-4-oxo-pyrazino-isoquinoline derivatives and process for the preparation thereof. US 4001411, 1977-01-04；[3] 中国药典. 1995 年版二部：285；[4] 药品红外光谱集. 第一卷（1995）：光谱号 190；[5] 美国药典. 23 版：1274

## 06112　伊维菌素　Ivermectin　[70288-86-7]

**其它名称**　学名：22,23-二氢阿巴美丁;22,23-Dihydroabamectin

别名：22,23-Dihydro C-176B; MK-933; Cardomec; Cardotek-30；Eqvalan; Heartgard 30; Ivomec; Mectizan; Zimecterin; 5-*O*-Demethyl-22,23-dihydroavermectin $A_{1a}$; 22,23-Dihydroavermectin $B_{1a}$; 22,23-Dihydro C-076 $B_{1a}$; 22,23-Dihydroavermectin $B_{1b}$

**结构式**

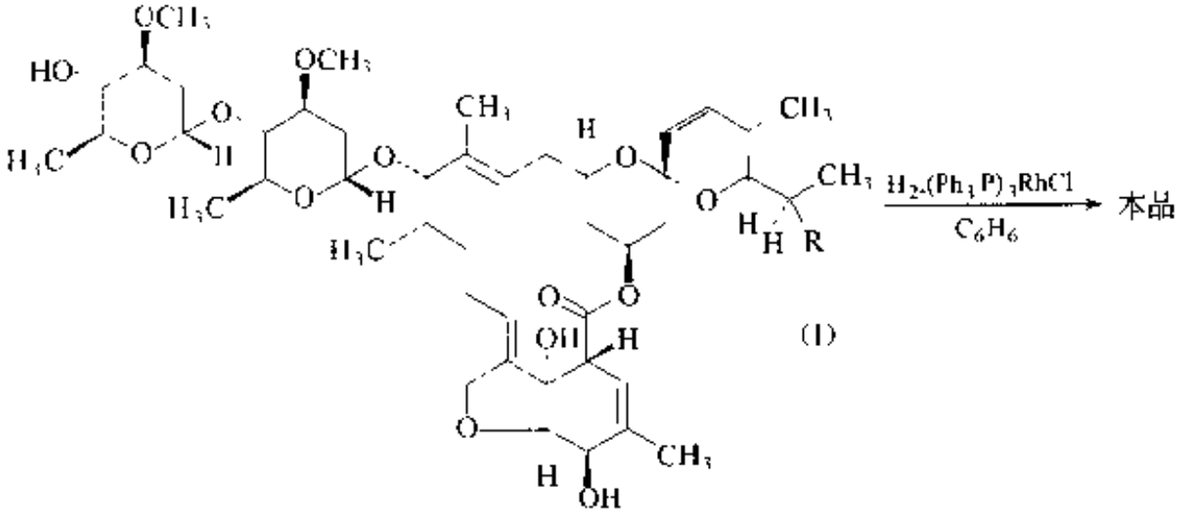


| | | 分子式 | 相对分子质量 |
|---|---|---|---|
| $B_{1a}$ | $R=CH_2CH_3$ | $C_{48}H_{74}O_{14}$ | 891.10 |
| $B_{1b}$ | $R=CH_3$ | $C_{47}H_{72}O_{14}$ | 877.08 |

**性状**　伊维菌素含至少 80% 的22,23-dihydroavermectin $B_{1a}$和不多于 20% 的 22,23-dihydroavermectin $B_{1b}$。类白色粉末。$[\alpha]_D$ + 71.5° ± 3°(C = 0.755，氯仿)。UV 最大吸收(甲醇)：238,245 nm(ε27100,30100)。水中溶解度约 4μg/ml。极易溶于甲基乙基酮、丙二醇或聚丙二醇，不溶于饱和碳氢化物，如环己烷。

$B_{1a}$：[71827-03-7]。从乙醇-水结晶，熔点 155～157℃。

**制法**　由相应的化合物（Ⅰ）在苯中，三（三苯基膦）铑氯化物催化下，在室温下常压氢化而得。




**用途**　对治疗和控制盘尼丝虫病有效，不良反应低于乙胺嗪。

**生产厂家**　美国 Merk Sharp & Dohme 公司开发，1987 年上市。

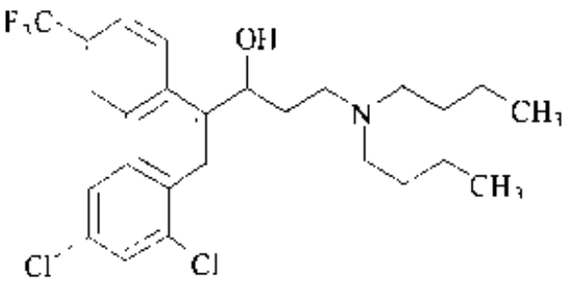
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5264；[2] Chabala J C and Fisher M H.Selective hydrogenation products of C-076 compounds and derivatives thereof.US 4199569，1980-04-22；[3] Arlt D and Bonse G.Method for the production of ivermectin.US 6072052，2000-06-06

## 06113　卤泛群　Halofantrine　[69756-53-2]

**其它名称**　学名：1,3-二氯-α-[2-(二丁基氨基)乙基]-6-(三氟甲基)-9-菲甲醇；1,3-Dichloro-α-[2-(dibutylamino)ethyl]-6-(trifluoromethyl)-9-phenanthrenemethanol

别名：卤泛曲林；SKF-102886；WR-171669；Halofan

**结构式**



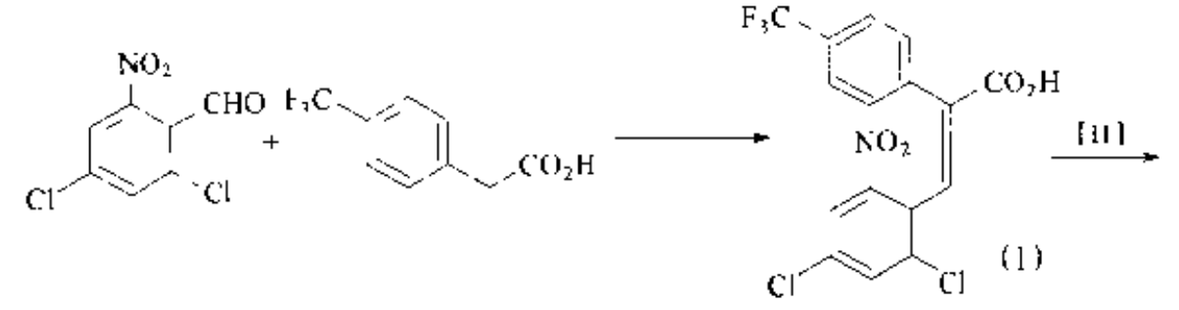

**分子式**　$C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO$

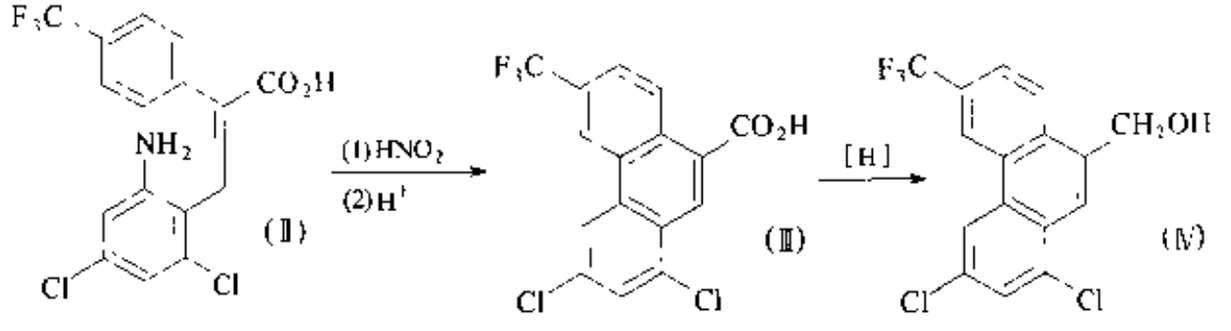
**相对分子质量**　500.43

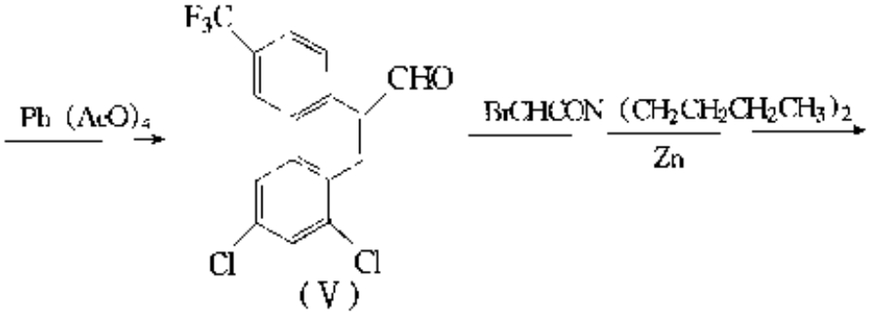
**性状**　盐酸卤泛群(Halofantrine Hydrochloride)：$C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO \cdot HCl$。[36167-63-2]。有两种结晶体：熔点 93～96℃；熔点 203～204℃。

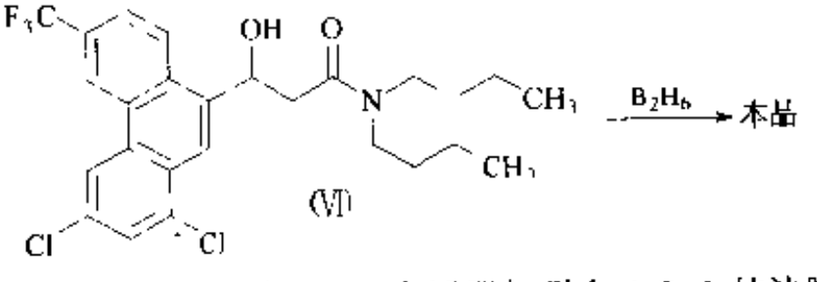
卤泛群甘油磷酸盐（Halofantrine β-Glycerophosphate）：$C_{29}H_{39}Cl_2F_3NO_7P$，[96849-12-6]。白色结晶，熔点 60～65℃。

**制法**　2,4-二氯-6-硝基苯甲醛和 4-三氟甲基苯乙酸进行缩合，得到化合物（Ⅰ），再还原硝基为氨基而得化合物（Ⅱ）。先作亚硝酸重氮化，再在强酸作用下偶合环合成菲环（Ⅲ），此为经典的 Pschorr 反应。接着还原为醇，再用乙酸铅氧化为醛（Ⅴ）。用 *N*,*N*-二正丁基溴代乙酰胺和锌进行 Reformatski 缩合，生成物再用乙硼烷还原，即得卤泛群。









在搅拌下，将 14.0g 卤泛群加到含 4.8gβ-甘油磷酸的 50% 水溶液中，再加入 500ml 乙醇，于约 100℃加热。过滤收集析出的白色沉淀，即得卤泛群甘油磷酸盐。

$$\text{本品}\xrightarrow[\text{EtOH}]{(HO)_2P(O)CH(CH_2OH)_2}\text{本品甘油磷酸盐}$$

**用途**　为20世纪30年代发现的老抗疟药，抗恶性疟原虫和氯喹一样有效，而且能治愈那些由耐氯喹的寄生虫感染的患者。用于疟疾。

**生产厂家**　美国 Walter Reed 陆军研究所和 Smith Kline 公司开发，1988 年上市。

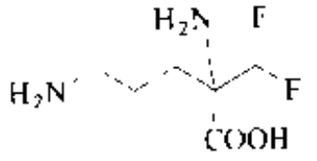
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4626；[2] Rossignol J F. β-Glycerophosphate salts of antimalarial phenanthrenemethanol compounds. US 4507288，1985-03-26；[3] Rossignol J F. Salts of antimalarial phenanthrenemethanol compounds. EP 138374，1985-04-24

## 06114　依氟鸟氨酸　Eflornithine　[67037-37-0]

**其它名称**　学名：2-(乙氟甲基)-DL-鸟氨酸；2-(Difluoromethyl)-DL-ornithine

别名：DFMO；RMI-71782；Ornidyl

**结构式**

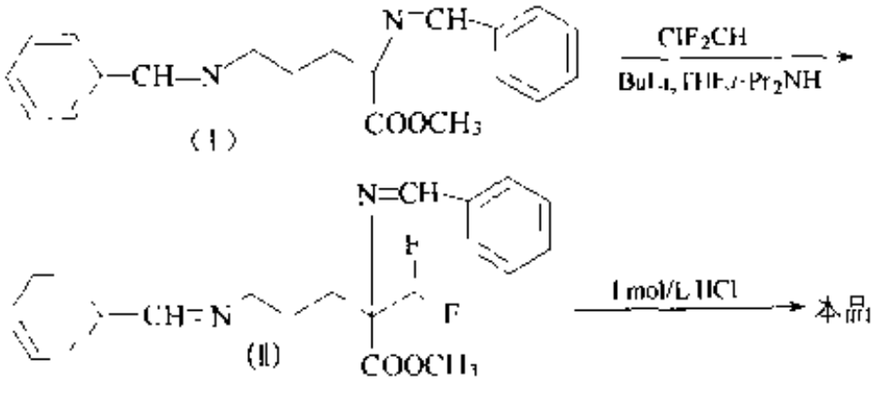


**分子式**　$C_{16}H_{12}F_2N_2O_2$

**相对分子质量**　182.17

**性状**　盐酸依氟鸟氨酸（Eflornithine Hydrochloride）：$C_{16}H_{12}F_2N_2O_2\cdot HCl\cdot H_2O$。从水-乙醇结晶，熔点 183℃。

**制法**　将 15 L THF 冷至 −80℃，在氮气保护下加入 2.82 L 二异丙胺，再加入 12 L 15% 丁基锂的己烷溶液，加入的速度保持反应液的温度为 −75～−80℃。然后加入 *N*，*N*′-二苯亚甲基鸟氨酸甲酯（Ⅰ）溶于 15 L THF 的溶液。加毕，缓慢升至 35～40℃，并用一氯二氟甲烷鼓泡置换氮气，进行反应。加入 20 L 饱和氯化钠溶液和 75 L 异丙醚，分出有机层，水层提取。提取液和有机层合并，用饱和氯化钠溶液洗后，浓缩至剩油状物，即为化合物（Ⅱ）。该油状物和 30 L 1mol/L 盐酸，在室温反应 3h，进行水解。反应结束后，用氯仿提取，提取液废弃。经提取的水层用 6 L 水稀释，调至 pH 值 3.3，加热，过滤，洗涤，重结晶，得依氟鸟氨酸。



**用途**　用于非洲锥虫病（非洲睡眠病）。通过阻断锥虫属寄生虫增殖所必需的酶而起作用。

**生产厂家**　Merrell Dow 公司开发，1991 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3564; [2] Bey P and Jung M. Method for controlling fertility in mammals. US 4309442, 1982-01-05 ; [3] Bey P and Jung M. 2-(Difluoromethyl)-2,5-diaminopentanoi cacid. US 4413141, 1983-11-01; [4] Bey P and Jung M. Method of treating benign prostatic hypertrophy. US 4330559, 1982-05-18

# 第七章　拟肾上腺素和抗肾上腺素药

## 第一节　拟肾上腺素药

拟肾上腺素药，也称拟交感作用药或拟交感胺，是指一类和肾上腺素能神经兴奋时有相似作用的药物。肾上腺素分为 $\alpha$-受体和 $\beta$-受体两种类型，$\alpha$-受体主要存在于腺体、皮肤、粘膜和内脏等血管的效应细胞上。当 $\alpha$-受体兴奋时，主要表现为皮肤粘膜血管和内脏血管收缩，使外周阻力增大，血压上升。故具有兴奋 $\alpha$-受体的药物，临床上用于升高血压和抗休克。$\beta$-受体多存在于心脏、支气管、冠状血管及骨骼肌血管等。$\beta$-受体又可分为 $\beta_1$-受体和 $\beta_2$-受体。当 $\beta_1$-受体兴奋时，心肌收缩力加强，心率加快；而当 $\beta_2$-受体兴奋时，表现为支气管平滑肌松弛，骨骼肌血管扩张和糖原分解加强。因而，具有兴奋 $\beta$-受体，尤其是 $\beta_2$-受体的药物，临床上用于平喘和改善微循环。

拟肾上腺素药一般按作用机制分类，可分为直接作用药、间接作用药和混合作用药。

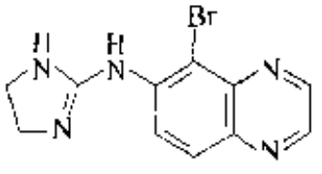
直接作用药通过药物和受体结合，直接兴奋受体而发挥作用。该类药物的化学结构必须和受体部位相适应，因此，其结构要求较严格，有关的构效关系已有较详尽的解释。间接作用药中，药物不和肾上腺素受体反应，但能增加受体部位去甲肾上腺素的浓度。间接作用的拟肾上腺素药的结构类型差别较大。混合作用药，即兼有直接和间接作用的药物。

### 07106　溴莫尼定　Brimonidine　[59803-98-4]

**其它名称**　学名：5-溴-*N*-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)-6-喹噁啉胺；5-Bromo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-6-quinoxalinamine

别名：UK-14304；AGN-190342；UK-14304-18；AGN-190342-1F；Alphagan

**结构式**



**分子式**　$C_{11}H_{10}BrN_5$

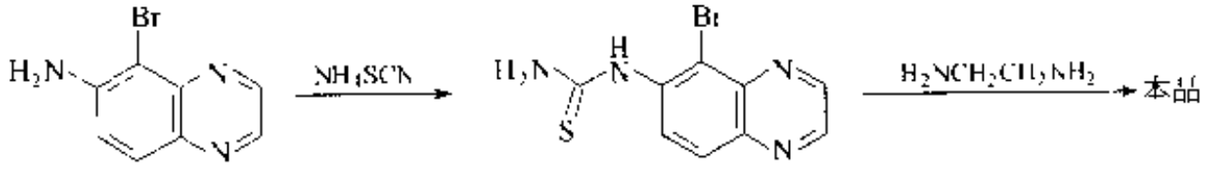
**相对分子质量**　292.14

**性状**　从乙醇得黄色结晶，熔点 252℃。

酒石酸溴莫尼定（Brimonidine D-Tartrate）：$C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$，

[70359-46-5]。从丙酮结晶，熔点 207.5℃。

**制法**　5-溴-6-呼嗯啉胺和硫氰酸铵缩合后，生成物再和乙二胺环合，得到溴莫尼定。




**用途**　$\alpha_2$-受体激动剂。用于治疗青光眼。

**生产厂家**　美国 Allergan 开发，1996 年在美国上市。

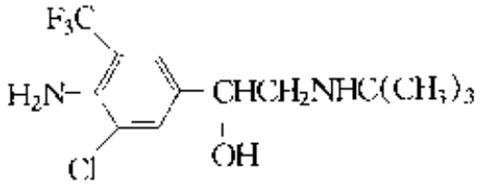
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1399; [2] Thomsa M B and Williams M T. Verfahren zur Herstelung von Chinoxallin-und Chinazolinderivaten. DE 2538620, 1976-03-18

## 07107　马布特罗　Mabuterol　[56341-08-3]

**其它名称**　学名：1-(4′-氨基-3′-氯-5′-三氟甲基苯基)-2-叔丁基氨基乙醇；1-(4′-Amino-3′-chloro-5′-trifluoromethylphenyl)-2-*tert*-butylaminoethanol

别名：马布台诺；Ambuterol；KF-868；PB-868Cl；Broncholin

**结构式**




**分子式**　$C_{13}H_{18}ClF_3N_2O$

**相对分子质量**　310.75

**性状**　DL-盐酸马布特罗(Mabuterol Hydrochloride)：$C_{13}H_{18}ClF_3N_2O\cdot HCl$。[95656-48-7]。从乙酸乙酯-乙醚结晶，熔点 105～206℃(分解)。易溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：220.8, 199.9, 319.3, 305.6 口服；41.5, 51.1, 26.4, 28.1 静脉注射；113.0, 125.7, 117.2, 123.1 皮下注射；60.3, 60.0, 76.3, 78.3 腹腔注射。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌兔(mg/kg)：284, 243 口服；19, 18 静脉注射。

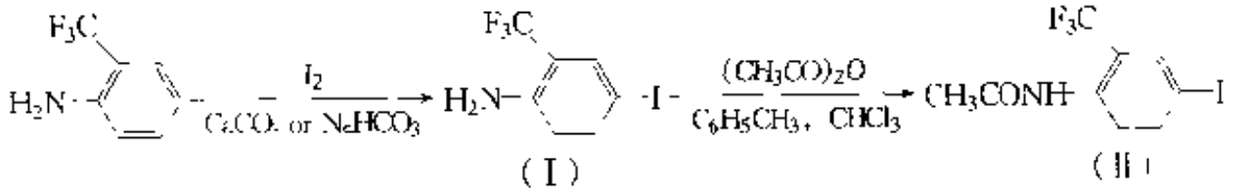
D-构型盐酸盐：[95656-54-5]。熔点＞194℃(缓慢分解)。$[\alpha]_{364}^{20}$ - 154.9°(*C*=1，甲醇)。

L-构型盐酸盐：[95656-55-6]。熔点＞194℃(缓慢分解)。$[\alpha]_{364}^{20}$ - 154.8°(*C*=1，甲醇)

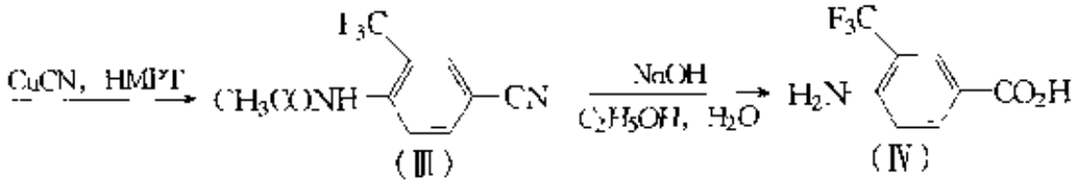
**制法**　2000g (7.9mol)碘加入 12.5L 甲醇，依次加入 1270g (7.9mol)邻三氟甲基苯胺、2.5L 水和 990g (9.9mol)碳酸钙，在 45℃搅拌 24h。滤去不溶物，并用 2L 甲醇洗该不溶物。洗液和滤液合并，蒸去甲醇。剩余物水溶液用 3L 20% 硫代硫酸钠水溶液和 2L 水稀释。然后用 6L 乙醚分 3 次提取。提取液合并，用 20% 硫代硫酸钠水溶液洗（脱色），再水洗，干燥，浓缩。得 1477g 黑色油状的化合物

200ml环己烷使结晶完全。过滤，用环己烷洗，得160g化合物（Ⅶ），收率80%，

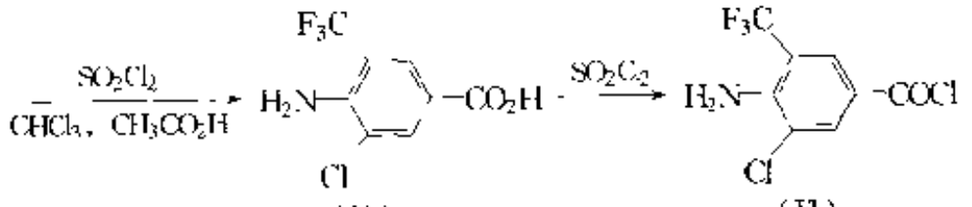
80g (0.253mol)化合物（Ⅶ）溶于1500ml异丙醇，加入120ml叔丁胺　室温反应1.5h后，分小量加入10.0g (0.263mol)硼氢化钠，再搅拌4h。冷至0℃，用2mol/L盐酸酸化至pH值2（小心氢气放出），再用浓氨水中和。然后浓缩，剩余物溶于水，用氨水碱化后，再用甲苯提取。提取液水洗后，再用2mol/L盐酸（3×500ml）提取。盐酸提取液合并，用甲苯洗，再用氨水碱化。用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯提取液减压浓缩，剩余物溶于乙醚，加入氯化氢-乙醚溶液。过滤，干燥得40g盐酸马布特罗，收率50%，熔点205～207℃。



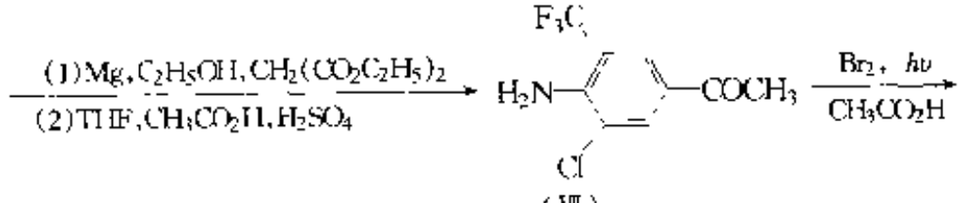
（Ⅰ）　（Ⅱ）



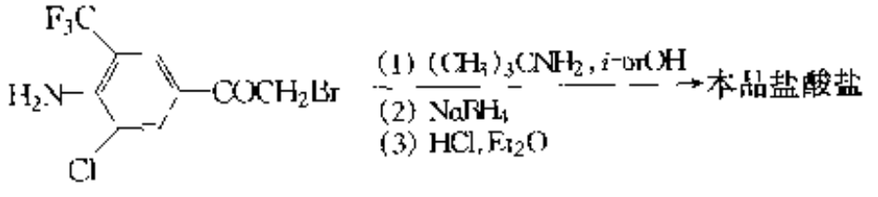
（Ⅲ）　（Ⅳ）



（Ⅴ）　（Ⅵ）



（Ⅶ）



（Ⅷ）

**用途**　$\beta_2$-受体兴奋剂，有支气管扩张和抗过敏作用，可降低痰的粘度，增加纤毛输送痰液的速度，对变应原所致的皮肤反应有抑制作用。用于支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、气道阻塞性疾病等，可缓解这些疾病引起的呼吸困难等症状。

**生产厂家**　德国开发，日本科研制药1986年6月在日本上市。

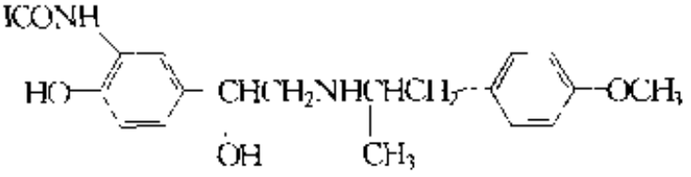
**参考资料**　[1] Engelhardt G, et al. Arzneimittel-Forsch, 1984, 34: 1612; [2] Merck Index 12th: 5674

## 07108　福莫特罗　Formoterol　[73573-87-2]

**其它名称**　学名：($R^*$,$R^*$)-(±)-N-[2-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺；($R^*$,$R^*$)-(±)-N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]phenyl]formamide

别名：福马特罗；福莫待若；BD-40A；Atock；Foradil

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{24}N_2O_4$　　**相对分子质量**　344.41

**性状**　富马酸福莫特罗 (Formoterol Fumarate)：$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$。

'A'-消旋体，从95%异丙醇结晶，熔点138～140℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：6700，8310，3130，5580 口服；72，71，98，100 静脉注射；240，210，170，210 腹腔注射；640，670，1000，1100 皮下注射。

'B'-消旋体：熔点154～155℃。

**制法**　间硝基对羟基苯甲酸甲酯和苄基氯反应，以保护对位羟基，氯化使苯甲酸成为苯甲酰氯，再转化为乙酰基，而得化合物（Ⅰ）。

5.4g 化合物（Ⅰ）溶于 60ml 氯仿，滴入 3.2g 溴，在室温搅拌至溴颜色消失。减压蒸去溶剂，得黄色结晶。再用氯仿-正己烷重结晶，得 5.9g 化合物（Ⅱ），收率85%，熔点137℃。

化合物(Ⅱ)(0.02mol)和 N-苄基-1-对甲氧基苯基-2-丙胺(0.04mol)在 60ml 甲乙酮中回流1～3h。冷至5～10℃，过滤除去沉淀。滤液减压浓缩，剩余物用乙醇重结晶，得化合物（Ⅲ），收率86%，熔点102℃。

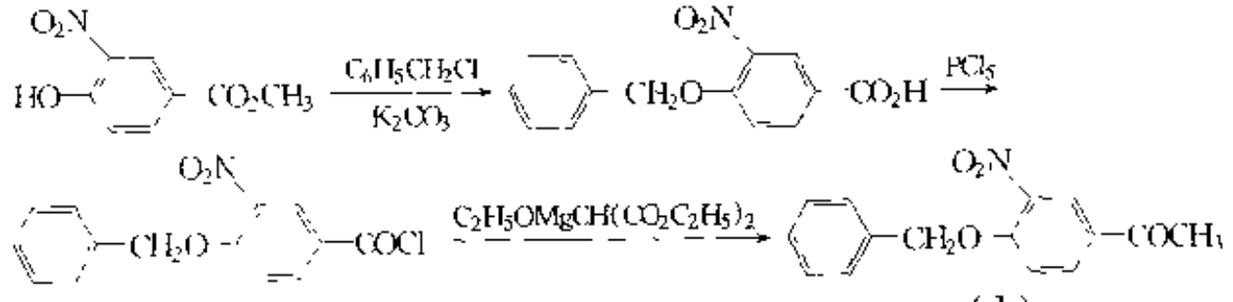
化合物(Ⅲ)(0.01mol)和硼氢化钠(0.01mol)在 50ml 乙醇中，在 15～25℃搅拌过夜。加入 5ml 水，减压蒸去溶剂，剩余液用苯提取。提取液水洗，无水硫酸镁干燥。浓缩得定量的化合物（Ⅳ），为非结晶性产物，无需提纯，直接用于下步反应。

化合物(Ⅳ)(0.02mol)、25ml1mol/L 盐酸和 75ml 甲醇混合，在搅拌下加入铁粉(0.08mol)，搅拌 40min。过滤除去黑色的沉淀，往滤液中加入 20ml1mol/L 氢氧化钠，然后减压浓缩。剩余物用苯提取，提取液水洗，无水硫酸镁干燥。浓缩，剩余物用硅胶柱层析，用苯-乙酸乙酯洗脱。洗脱液浓缩得化合物（Ⅴ）。

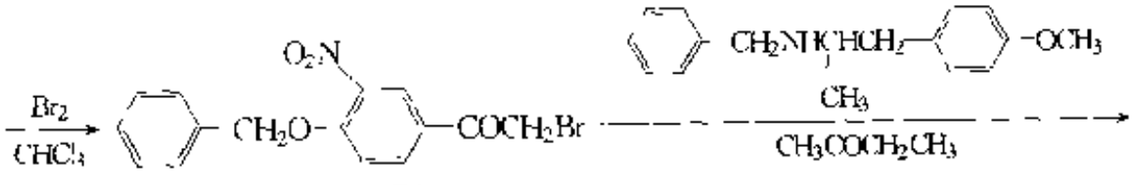
化合物(Ⅴ)(0.01mol)在 10ml 氯仿中，加入甲酸-乙酸酐混合液(3:5,4ml)，

在15～25℃搅拌2h，在40～50℃减压浓缩，剩余物溶于100ml甲醇，加入10g碳酸钾，在室温搅拌2h。反应液减压浓缩后，用苯提取。提取液用水洗、无水硫酸镁干燥。浓缩至干，剩余固体用异丙醇重结晶，得化合物（Ⅵ）。

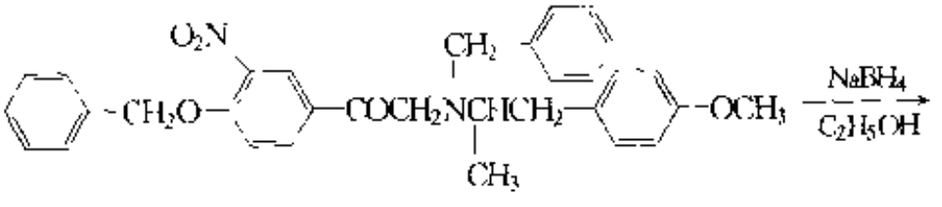
化合物（Ⅵ）（0.02mol）、100ml异丙醇（或乙醇）和1g10%钯-炭催化剂，在室温氢化至氢气不再吸收。过滤，滤液减压浓缩，得到无定形固体的福莫特罗粗品。该粗品转化为其结晶性半富马酸盐，收率81%，熔点155℃。



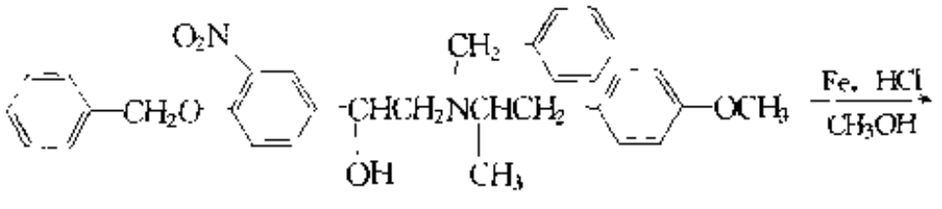
（Ⅰ）



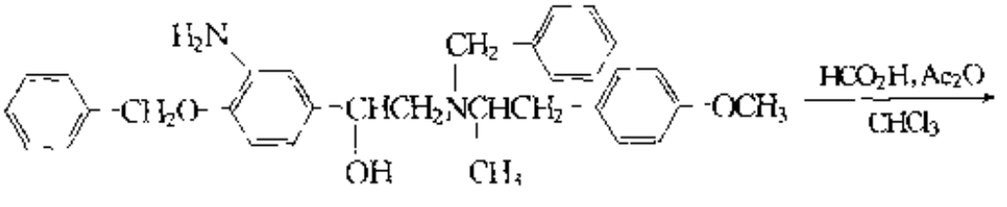
（Ⅱ）



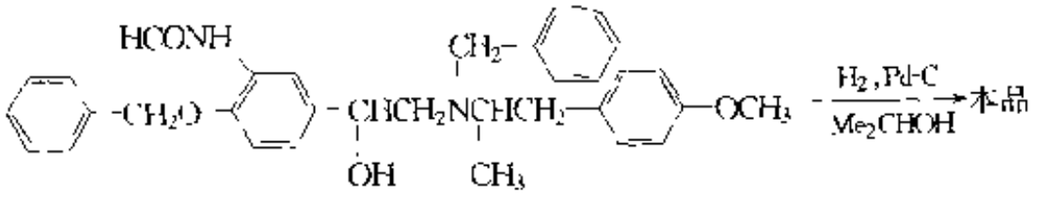
（Ⅲ）



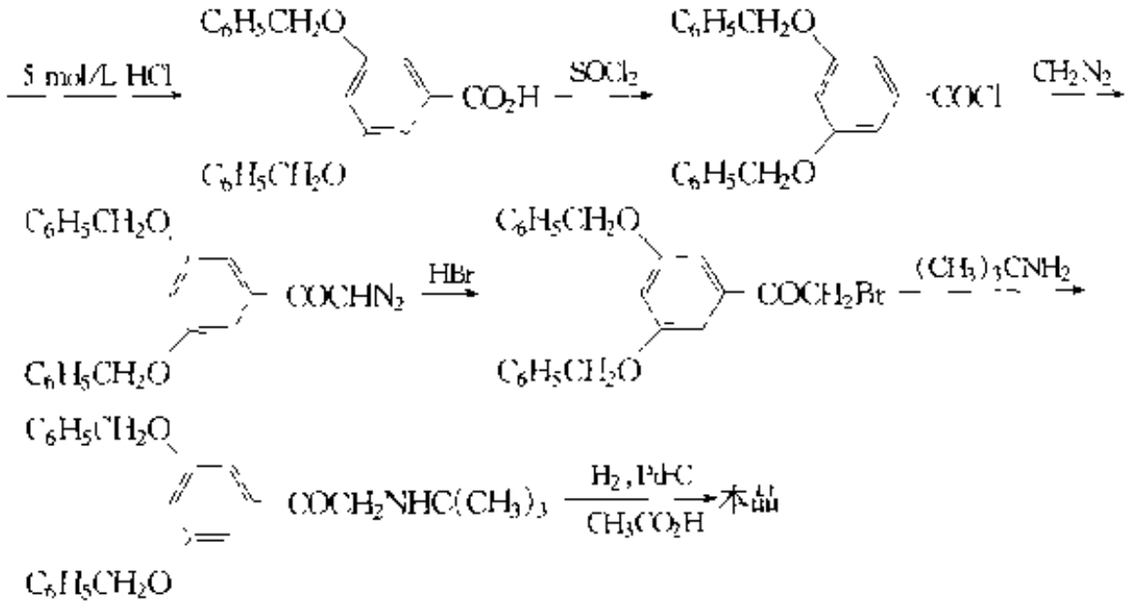
（Ⅳ）



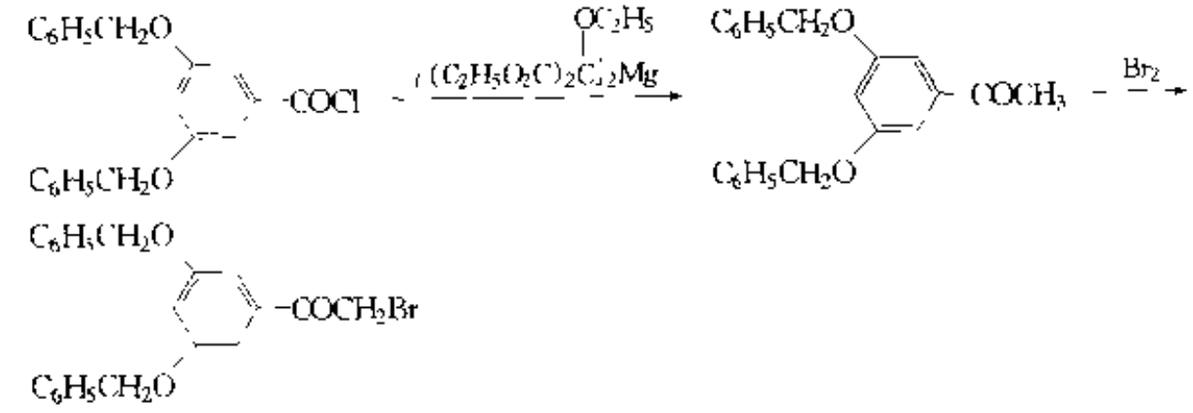
（Ⅴ）



（Ⅵ）



上述得到的3,5-二苄氧基苯甲酰氯，也可和2-乙氧基丙二酸二乙酯的镁试剂（由镁、乙醇和丙二酸二乙酯反应得到）反应，得到乙酰基后，再溴化为溴乙酰基，然后和上述方法相似可得到特布他林。



**用途**　$\beta_2$-受体兴奋剂，有支气管扩张作用。对支气管平滑肌有高度的选择性，对心脏的兴奋作用很小，无中枢性作用。用于因支气管哮喘、支气管扩张、喘息性支气管炎、急慢性支气管炎、肺气肿等疾病引起的呼吸困难等症。

**生产厂家**　瑞典 Astra 开发。

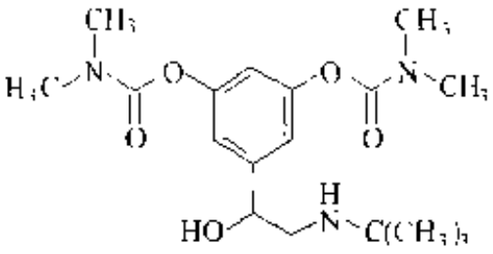
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9302；[2] Draco A. Orally active bronchospasmolytic compounds and their preparation. US 3937838，1976-02-10

## 07110　班布特罗　Bambuterol　[81732-65-2]

**其它名称**　学名：5-[2-[1,1-(二甲基乙基)氨基]羟乙基]-1,3-苯亚基二甲基氨基甲酯；Dimethyl-carbamic acid5-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-1,3-phenylene ester

别名：巴布特罗；Terbutaline Bisdimethylcarbamate；KWD-2183；Bambec

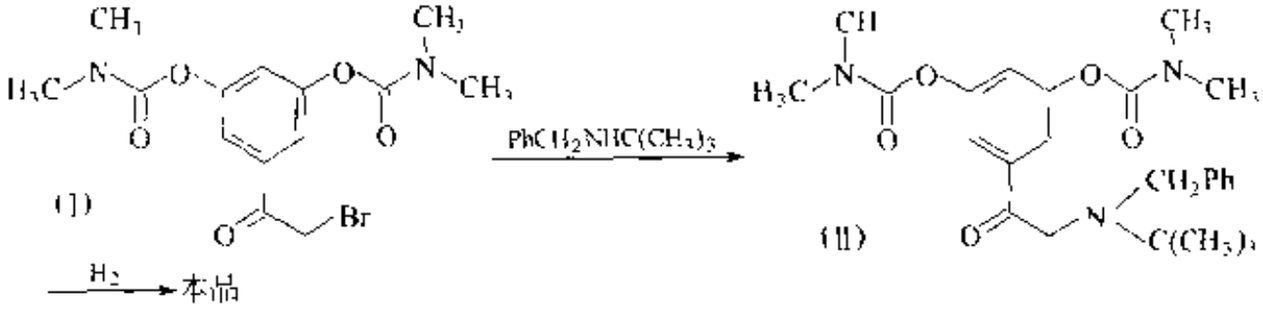
**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{29}N_3O$

**相对分子质量**　367.45

**制法**　化合物（Ⅰ）和 *N*-苄基叔丁胺反应，得化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）氢解还原得班布特罗。



**用途**　为亲脂性的叔丁舒喘宁的前体药物，可延长母体药物作用的时间。用于阻塞性呼吸道疾病，如支气管性气喘、慢性支气管炎震颤和心脏副作用。

**生产厂家**　Astra 公司开发，1987 年上市。

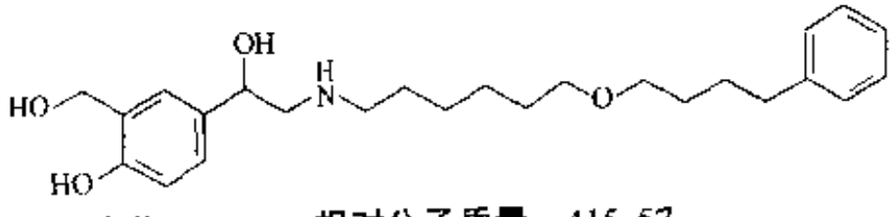
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 980; [2] Olsson O A T, Svensson L A and Wetterlin K I L. Bronchospasmolytic carbamate derivatives. US 4419364, 1983-12-06

## 07111　沙美特罗　Salmeterol　[89365-50-4]

**其它名称**　学名：(±)-4-羟基-$\alpha^1$-[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基]甲基]-1,3-苯二甲醇；(±)-4-Hydroxy-$\alpha^1$-[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol

别名：GR-33343X; GR-33343G; Arial; Salmetedur; Serevent

**结构式**



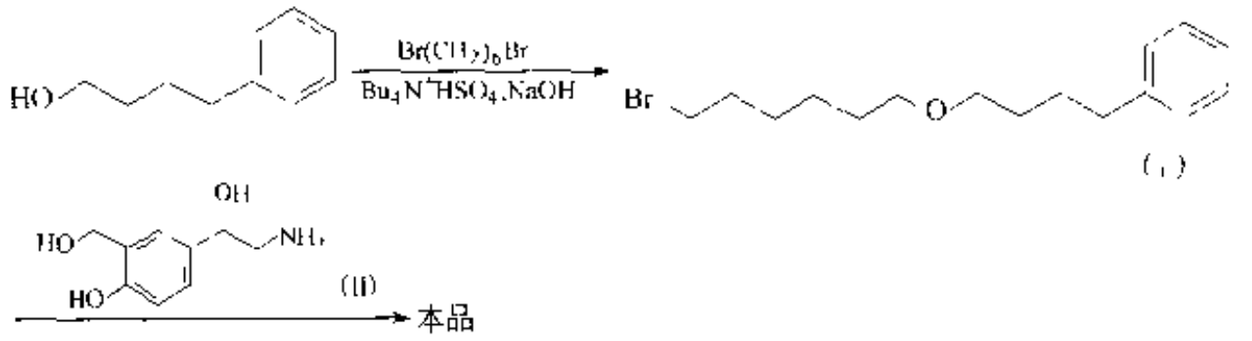
**分子式**　$C_{25}H_{37}NO_4$　　**相对分子质量**　415.57

**性状**　熔点 75.5 ~ 76.5℃。

昔萘酸沙美特罗（Salmeterol Xinafoate）：$C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$。[94749-08-3]。为沙美特罗的 1-羟基-2-萘甲酸盐。熔点 138℃。易溶于甲醇，微溶于乙醇、氯仿或异丙醇，难溶于水。

**制法**　4-苯基丁醇、1,6-二溴己烷、四丁基铵硫酸氢盐和 50% 氢氧化钠水溶液，在 65～70℃ 加热 4h，得化合物（Ⅰ）。（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）缩合，即得沙美

特罗。




**用途**　长效选择性 $\beta_2$-肾上腺受体激动剂，产生明显的气管扩张作用。用于长期常规治疗哮喘的可逆性呼吸道阻塞和慢性支气管炎。

**生产厂家**　英国 Glaxo 公司开发，1990 年上市。

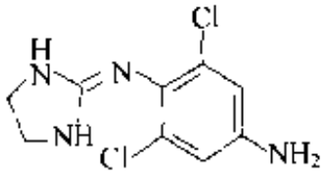
**参考资料**　[1] Skidmore I F, Lunts L H C, Finch H, et al. Phenethanolamine derivatives. US 4992474, 1991-02-12; [2] Merck Index 12th: 8489

## 07112　阿可乐定　Apraclonidine　[66711-21-5]

**其它名称**　学名：2-(4-氨基-2,6-二氯苯基亚氨基)咪唑啉；2-[(4-Amino-2,6-dichlorophenyl)imino]imidazolidine

别名：阿洛尼定；*p*-Aminoclonidine；Aplonidine；NC-14；ALO-2145；Iopidine

**结构式**



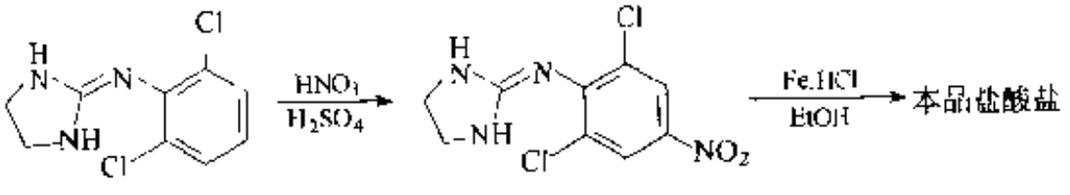

**分子式**　$C_9H_{10}Cl_2N_4$

**相对分子质量**　245.11

**性状**　固体，熔点＞230℃。

二盐酸阿可乐定(Apraclonidine Dihydrochloride)：$C_9H_{10}Cl_2N_4 \cdot 2HCl$，[73217-88-6]。UV 最大吸收(乙醇)：254，304nm (ε1800,2500)。

**制法**　可乐定用浓硝酸和硫酸在 5～10℃硝化，生成物在乙醇中，浓盐酸存在下，用铁粉还原，得到盐酸阿可乐定。




**用途**　通过激活眼内 $\alpha_2$-肾上腺素能受体降低眼内压。用于治疗和预防氩光小梁切除或虹膜切除的术后眼内压升高。

**生产厂家**　美国 Alcon Lab Inc 开发，1988 年上市。

**用途**　强效选择性 β-受体兴奋剂，对支气管平滑肌的 $\beta_2$-受体有高度选择性，产生很强的支气管扩张作用。适用于支气管哮喘、喘息性支气管炎、肺气肿、慢性支气管炎以及慢性阻塞性肺部疾病引起的呼吸困难等的治疗。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：7939；[2] Nakagawa K，Yoshizaki S，Tanimura K，et al. 5-[1-Hydroxy-2-(substitutedamine)ethyl-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyril derivatives. US 3975391，1976-08-17；[3] Nakagawa K，Yoshizaki S，Tanimura K，et al.5-[1-Hydroxy-2-(substitutedamino) etnyl-8-hydroxycarbostyril derivatives. US 4022776，1977-05-10

## 第二节　抗肾上腺素药

抗肾上腺素药是一类能和肾上腺素能受体结合，从而阻断肾上腺能神经递质或外源性拟肾上腺素药与受体作用的药物。按对 α-和 β-两种肾上腺素受体的选择性不同，抗肾上腺素药又可分为 α-受体阻断药和 β-受体阻断药。

α-受体阻断药，也称 α-受体阻滞剂或 α-型抗肾上腺素药。此类药物选择性地作用于 α-受体，主要用于改善微循环，治疗外周血管痉挛性疾病以及血栓闭塞性脉管炎等。这类药物在结构上缺乏类似性。

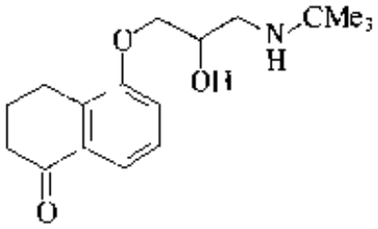
β-受体阻断药，也称 β-受体阻断剂或 β-型抗肾上腺素药。此类药物选择性地作用于 β-受体，在心血管疾病的治疗上有重要价值，应用较广泛。临床上主要用于治疗心律失常，缓解心绞痛及降低血压。大部分 β-受体阻断药都具有 β-受体激动剂异丙肾上腺素分子的基本骨架。按化学结构分类，此类药物可分为苯乙醇胺类和芳氧丙醇胺类，其中以芳氧丙醇胺类数量为多。也有按作用，将其分为强心脏 $\beta_1$-受体选择性药物、超短效药物、长效药物和多效药物。

### 07207　左布诺洛尔　Levobunolol　[47141-42-4]

**其它名称**　学名：(－)-5-(3-叔丁基氨基-2-羟基丙氧基)-3,4-二氢-1(2*H*)萘酮；(－)-5-[(3-Tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2*H*)naphthalenone

别名：丁萘酮心安；丁酮心安；L-Bunolol；W-6421；W-7000A；Betagan；Vistagan；Gotensin

**结构式**



**分子式**　$C_{17}H_{25}NO_3$

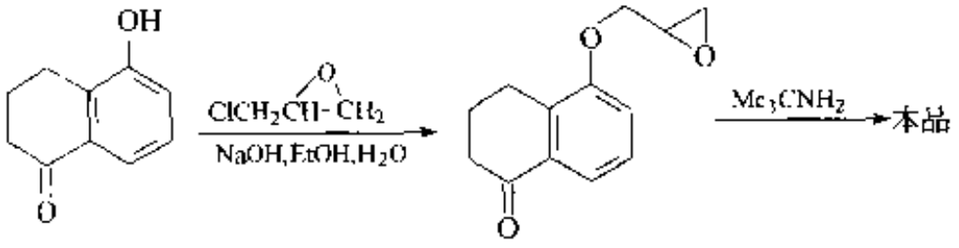
**相对分子质量**　291.39

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠，雄、雌小鼠 (mg/kg)：700，800，1530，1220 口服；25，28，78，84 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌仓鼠，雄、雌狗 (mg/kg)：435，500，100，100 口服。

盐酸左布诺洛尔(Levobunolol Hydrochloride)：$C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$。[27912-14-7]。

从甲醇-乙醚结晶，熔点209～211℃。$[\alpha]_{589}^{24}$ -19.6°±0.7°(C=2.90,甲醇)。UV最大吸收(氢氧化钠):221,253,310nm(ε24700,9000,2400)。

**制法**　将28.5g5-羟基-1-萘满酮和98g氯代环氧丙烷加到8.3g氢氧化钠、36.5ml水和292ml乙醇的混合液中，搅拌16h，得26.1g环氧产物，沸点136～144℃/10.6Pa。该环氧产物和叔丁胺回流40min，得布诺洛尔，经拆分可得左布诺洛尔。




还可通过将布诺洛尔和手性的异氰酸酯作用，然后用过量的水合肼来分解，拆分得到左布诺洛尔。

**用途**　β-肾上腺素能受体阻滞剂。用于各种室性心动过速和心室颤动等。盐酸左布诺洛尔用于眼压高、慢性开角型青光眼。

**生产厂家**　德国 Pharm-Allergan 公司开发，1995 年上市。

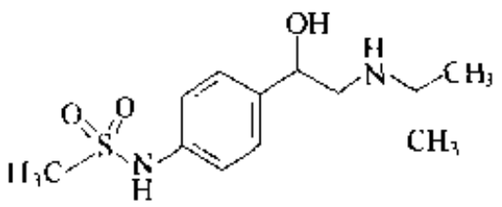
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5488; [2] Shavel J Jr, Mendham and Farber S. 3,4-Dihydronaphthalenoneoxy-2-hydroxy-propylamines. US 3641152, 1972-02-08; [3] Dennis F D, Dolak T and Keighbaum W E. Process for resolution of optical isomers. US 4463176, 1984-07 31

## 07208　索他洛尔　Sotalol　[3930-20-9]

**其它名称**　学名：*N*-[4-[1-羟基-2-[(1-甲基乙基)胺]乙基]苯基]甲磺酰胺；*N*-[4-[1-Hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]pheryl]methanesulfonamide

别名：甲磺胺心定；MJ-1999；Beta-Cardone；Betapace；Darob；Sotacor；Sotalex

**结构式**




**分子式**　$C_{12}H_{20}N_2O_3S$

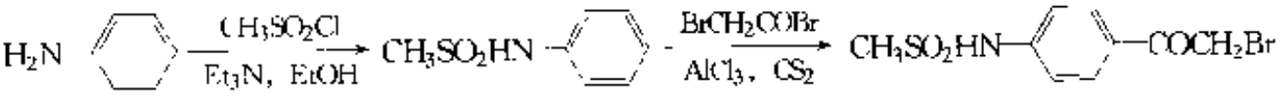
**相对分子质量**　272.37

**性状**　结晶。UV最大吸收（氯仿）：242.2，275.2nm。$pK_1$8.2、$pK_2$9.8。

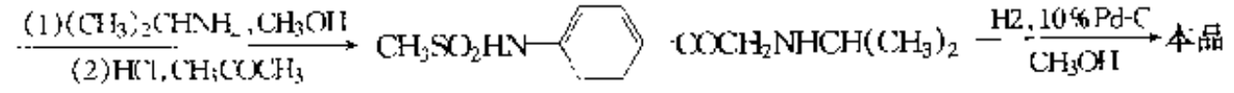
盐酸索他洛尔(Sotalol Hydrochloride)：$C_{12}H_{20}N_2O_3S\cdot HCl$。[959-24-0]。白色结晶性固体，熔点206.5～207℃（分解）；熔点218～219℃。易溶于水，微溶于氯仿。分配系数(水/正辛醇):0.24;(正辛醇/pH值7.4缓冲液,37℃):0.09。急性毒性 $LD_{50}$雄小鼠，雄大鼠(mg/kg):2600,3450 口服；670，680 腹腔注射。急性

毒性 $LD_{50}$兔子(mg/kg)：1000 口服。急性毒性 $LD_{50}$狗(mg/kg)：330 腹腔注射。

**制法**　在冰浴和搅拌下，往苯胺、三乙胺和乙醇的溶液中，滴加甲磺酰氯，控制内温在 -5～0℃，然后室温搅拌。过滤，滤液浓缩至一半，在约 0℃ 析出晶体滤集固体，乙醇重结晶，烘干得甲磺酰苯胺，收率 84%。在冰浴和搅拌下，往甲磺酰苯胺、溴乙酰溴和二硫化碳的溶液中，加入无水三氯化铝，控制内温在 15℃ 以下。室温搅拌后回流，蒸除溶剂，倾入水中，过滤，乙醇重结晶，烘干，得化合物（Ⅰ），收率 96.6%。在 -5℃ 左右和搅拌下，将化合物（Ⅰ）加入异丙胺的甲醇溶液中，反应。减压浓缩，加丙酮，通入氯化氢至 pH 值为 2。滤集固体，无水乙醇重结晶，得化合物（Ⅱ），收率 65%。化合物（Ⅱ）溶于甲醇，加 10% Pd-C，通入氢气至不吸收为止。过滤，滤液浓缩至干，加甲醇热至全溶，活性炭脱色。冷却，过滤得白色的盐酸索他洛尔，收率 85%，熔点 206～207℃。



（Ⅰ）



（Ⅱ）

**用途**　β-受体阻滞剂。用于阵发性室上性心动过速和心房纤颤、心房扑动等心律失常，以及心绞痛和高血压等。

**生产厂家**　1974 年在英国首次上市，1992 年又在美国上市。

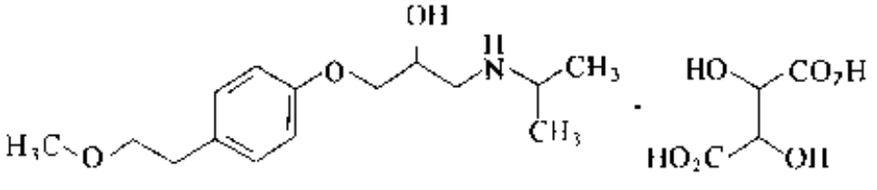
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8876；[2] 吉民，任勇，张国庆，华维一，柳红，倪明勇. 抗心律失常药盐酸索他洛尔的合成. 中国药科大学学报，1997，28(3)：129－131

## 07209　酒石酸美托洛尔　Metoprolol Tartrate　[56392-17-7]

**其它名称**　学名：(±)-1-异丙氨基-3-[4-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-丙醇 L-(+)-酒石酸盐；(±)-1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyethyl) phenoxy]-2-propanol L-(+)-Tartrate

别名：酒石酸美多心安；酒石酸美多洛尔；甲氧乙心安；Beloc；Betaloc；Lopressor；Lopresor；Prelis；Seloken；Selopral；Selo-Zok

**结构式**

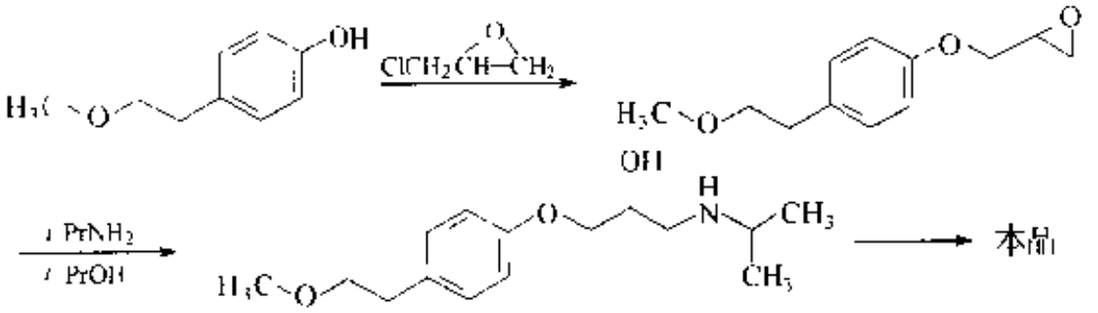


**分子式**　$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$　　**相对分子质量**　684.82

**性状**　白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦。25℃的溶解度(mg/ml)：水＞1000，甲醇＞500，氯仿496、丙酮1.1、乙腈0.89、己烷0.001。易溶于乙醇或冰醋酸，几不溶于乙醚、苯或丙酮　熔点120～124℃；$[\alpha]_D^{20}$ + 6.5°～+ 10.5°(20mg本品溶于1ml水)。UV最大吸收(水)：223nm($\varepsilon$23400)。急性毒性 $LD_{50}$雌小鼠、雄大鼠(mg/kg)：118，约90静脉注射；2090，3090口服。

美托洛尔(Metoprolol)：$C_{15}H_{25}NO_3$，[33286-33-8]。

**制法**　4-(2-甲氧基乙基)苯酚和氯代环氧丙烷反应，得到的产物和异丙胺在异丙醇中，在约100℃下加热12h，得美托洛尔，成盐即得其酒石酸盐




**规格**　按干燥品计算，含$(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$不得少于99.0%；pH值应为6.0～7.0(1.0g本品溶于10ml水)；干燥失重不得过0.5%；炽灼残渣不得过0.1%；含重金属不得过0.001%。

**用途**　$\beta$-肾上腺素能受体阻滞剂，对心脏$\beta_1$-受体有较大的选择作用，而较大剂量时对血管、支气管平滑肌的$\beta_2$-受体也有作用。用于治疗高血压、心绞痛及心律失常，尤以室上性心律失常更有效。

**生产厂家**　广州何济公制药厂。

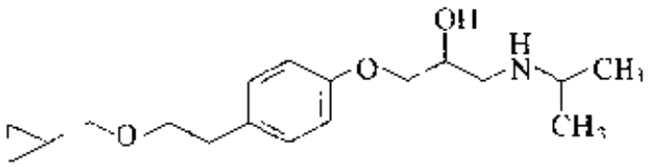
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6235；[2] Palmer S and Sidenqvist M. Manufacturing process of metoprolol. US 6252113，2001-06-26；[3] Keding B I，Lindqvist B A R and Samuelsson B B. Process for S-metoprolol via oxazolidin-2-one. US 5034535，1991-07-23；[4] Phillips G T，Robertson B W，Bertols M A，et al. Process for producing 4-(2-methoxyethyl)-phenyl-glycidyl ether and/or metoprolol. US 4956284，1990-09-11；[5] 中国药典．1995年版二部：775；[6] 药品红外光谱集．第一卷(1995)：光谱号685；[7] 美国药典．23版：1015

## 07210　倍他洛尔　Betaxolol　[63659-18-7]

**其它名称**　学名：1-[4-[2-(环丙基甲氧基)乙基]苯氧基]-3-[(1-甲基乙基)氨基]-2-丙醇；1-[4-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol

别名：倍他索洛尔；倍美多心安；SLD-212；SL-75-212；Betoptic；Betoptima；Kerlone

**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{29}NO_3$　　**相对分子质量**　307.43

**性状**　从石油结晶，熔点 70～72℃。

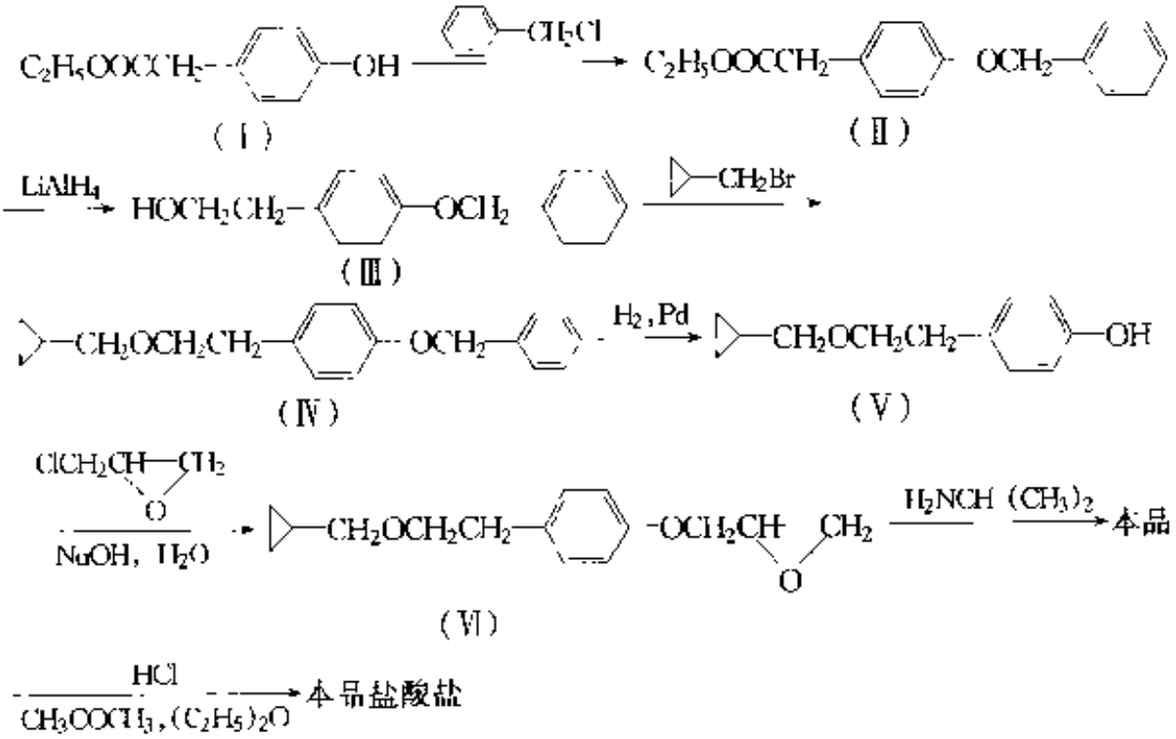
盐酸倍他洛尔（Betaxolol Hydrochloride）：$C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$。［63659-19-8］。白色结晶或结晶性粉末，无臭。极易溶于甲醇或水，易溶于乙醇或冰醋酸，较难溶于丙酮，难溶于无水醋酸。熔点 116℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：944 口服，37 静脉注射。

**制法**　以对羟基苯乙酸乙酯（Ⅰ）为原料，用氯化苄对酚羟基进行保护后，用氢化铝锂还原酯基为羟基，再和溴甲基环丙烷反应，然后催化氢化脱去保护基，得 4-[2-(环丙基甲氧基)乙基]苯酚（Ⅴ）。

3.8g 化合物（Ⅴ）悬浮于 30ml 水中，加入 1g 固体氢氧化钠。当溶液澄清后，加入 2.3ml 的 3-氯-1,2-环氧丙烷，搅拌 8h。用乙醚萃取，萃取液水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干。得 2.4g 的1-[4-[2-(环丙基甲氧基）乙基］苯氧基]-2,3-环氧丙烷（Ⅵ）。

4.9g 化合物（Ⅵ）和 25ml 的异丙胺，在室温下反应 8h，再加热回流 48h，浓缩至干，用石油醚结晶，得 5g 倍他洛尔，熔点 70～72℃。

将倍他索洛尔溶于最小量的丙酮中，加入溶于乙醚的盐酸至呈酸性，过滤析出的沉淀，用丙酮重结晶 2 次，即得盐酸倍他洛尔，熔点 116℃。





**用途**　心脏选择性 β-肾上腺素能受体阻滞剂，无内源性拟交感作用，膜稳定作

用很弱。临床用于中度高血压的治疗。

**生产厂家**　法国 Synthelabo 开发，1986 年上市。

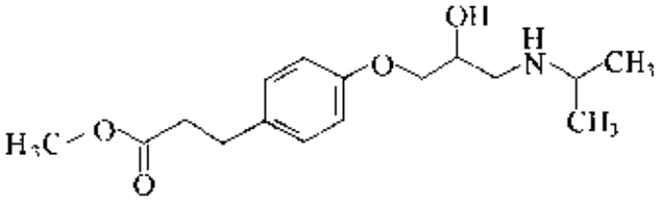
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1229；[2] Manoury P M J，Najer H and Giudicelli D P R L.Phenol ethers.US 4252984，1981-02-24；[3] Morselli P L，Santis L D Jr and Adamski R.Anti-glaucoma agent.US 4342783，1982-08-03

## 07211　艾司洛尔　Esmolol　[81147-92-4]

**其它名称**　学名：4-[2-羟基-3-[(甲基乙基)氨基]丙氧基]苯丙酸甲酯；4-[2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]benzenepropanoic acid methyl ester

别名：酯洛尔；ASL-8052；Brevibloc

**结构式**

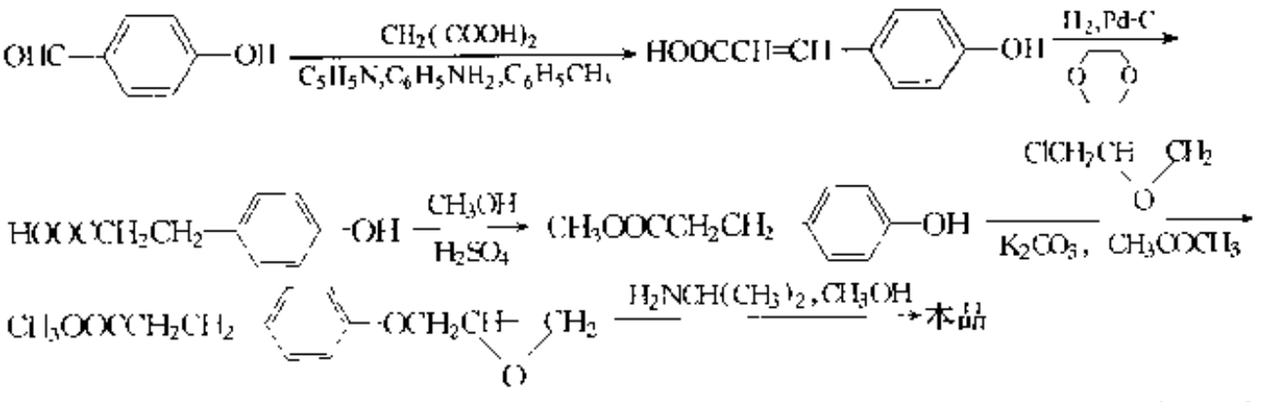


**分子式**　$C_{16}H_{25}NO_4$　　**相对分子质量**　295.38

**性状**　油状物，在室温慢慢形成结晶，熔点 48～50℃。溶于甲醇。

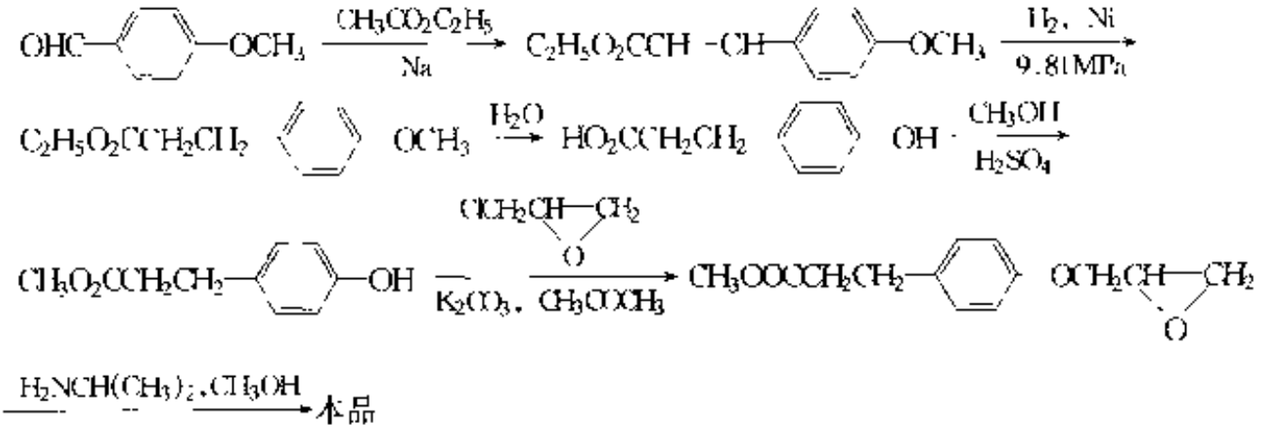
盐酸艾司洛尔(Esmolol Hydrochloride)：$C_{16}H_{25}NO_4\cdot HCl$。[81161-17-3]。从甲醇-乙醚结晶。不溶于乙醚。熔点 85～86℃。

**制法**　方法 1：对羟基苯甲醛和丙二酸溶于甲苯，有机碱存在下，于 85℃回流，缩合脱羧得对羟基苯丙烯酸，收率 89.0%。然后在二氧六环和水的混合溶剂中，在 10%钯-炭催化下氢化，得对羟基苯丙酸，收率 84.1%。再和甲醇在硫酸催化下，回流酯化得对羟基苯丙酸甲酯；继而在碱性溶液中，溴化十六烷基三甲基铵(CTAB)存在下，和环氧氯丙烷回流，得3-[4-(2,3-环氧丙氧基)苯基]丙酸甲酯，收率 76.4%。最后在甲醇中，和异丙胺一起回流，得到艾司洛尔；在甲醇中滴加饱和氯化氢的乙醚溶液，可得白色固体的盐酸艾司洛尔，熔点 82.9～85.1℃，收率 68.5%。




方法 2：以对甲氧基苯甲醛为原料，在钠存在下和乙酸乙酯缩合生成 3-对

甲氧基苯基丙烯酸乙酯，氢化还原为3-对甲氧基苯基丙酸乙酯，水解生成3-对羟基苯基丙酸，再甲酯化、接着和环氧氯丙烷反应，再和异丙胺反应生成艾司洛尔。



**用途**　超短效 β-肾上腺素能受体阻滞剂，其分子中引入的侧链酯结构，在体内代谢中易被酯酶水解成几乎无 β-阻滞活性的羧酸，起效快而持续时间短，疗效确切，副作用小。选择性地阻滞 $\beta_1$-受体，故对支气管影响很小，对伴有慢性阻塞性肺疾患的病人有利，是治疗室上性快速心律失常、急性心肌缺血、术后高血压等的理想药物。

**生产厂家**　美国 Du Pont 开发，1987 年在美国首次上市。

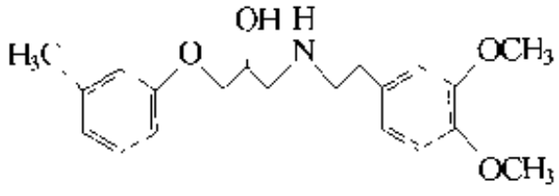
**参考资料**　[1] 蒋宋海，陈骁琳. 超短效 β-受体阻断剂艾司洛尔的合成研究. 中国药物化学杂志，1993，3(3)：203～206；[2] 虞鑫红，陈钟瑛，戴杰，潘曙光，田中玉，蒋宋海. β-受体阻滞剂盐酸艾司洛尔的合成. 中国医药工业杂志，1995，26(5)：194～196；[3] 虞鑫红，刘丽，陈钟瑛，刘红，仇红花，施正娟. 超短效 β-肾上腺受体阻滞剂艾司洛尔的新法合成. 中国药物化学杂志. 1995，5(2)：150～152；[4] Merck Index 12th：3741

## 07212　贝凡洛尔　Bevantolol　[59170-23-9]

**其它名称**　学名：1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氨基]-3-间甲基苯氧基-2-丙醇；1-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-(3-methylphenoxy)-2-propanol

别名：藜芦心安；CI-775；Ranestol；Sentiloc；Vantol

**结构式**



**分子式**　$C_{20}H_{27}NO_4$

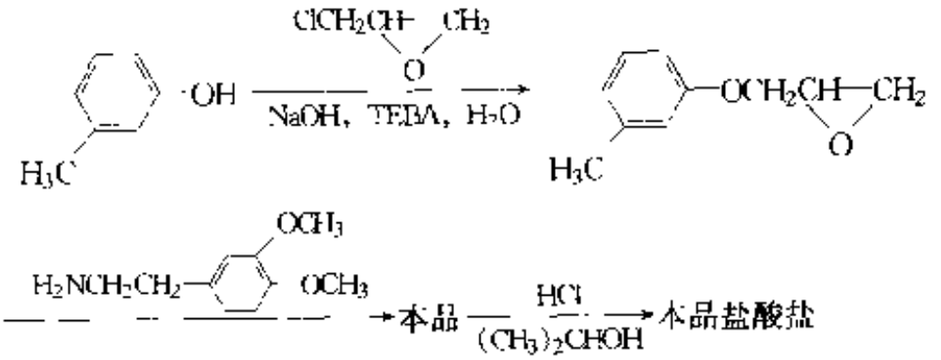
**相对分子质量**　345.44

**性状**　盐酸贝凡洛尔(Bevantolol Hydrochloride)：$C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$。[42864-78-8]。从乙腈结晶，熔点 137～138℃。

**制法**　间甲酚、氢氧化钠、水和少量三乙基苄铵盐（TEBA）混合，在搅拌下滴加环氧氯丙烷，室温搅拌。乙酸乙酯提取，水洗，无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶

剂和未反应的环氧氯丙烷，再减压蒸馏得 3-间甲苯氧基-1,2-环氧丙烷，沸点 120～124℃/1.33kPa，沸点 99～99.5℃/0.27kPa，收率 71%。

3-间甲苯氧基-1,2-环氧丙烷和 3,4-二甲氧基苯乙胺在 100～110℃反应。冷却，加入乙醚。滤集固体，干燥，得到的贝凡洛尔粗品溶入异丙醇，通入氯化氢至固体完全析出，过滤，干燥，用乙腈重结晶，即得盐酸贝凡洛尔，熔点 136～138℃，收率 58%。



**用途**　长效 β-肾上腺素能受体阻滞剂，对 $\beta_1$-肾上腺受体有高度的选择性，无内在拟交感神经活性，只有微弱的局部麻醉作用。用于治疗心律失常、心绞痛及轻至中度高血压。

**生产厂家**　W-Lanbert 公司开发，1986 年上市。

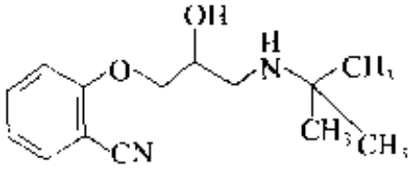
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1238；[2] 陆涛，唐伟方，张彦文．贝凡洛尔合成工艺改进．中国医药工业杂志，1994.25(1)：6～7

## 07213　布尼洛尔　Bunitrolol　[34915-68-9]

**其它名称**　学名：*o*-[3-(叔丁氨基)-2-羟基丙氧基]苯腈；*o*-[3-(*tert*-Butylamino)-2-hydroxypropoxy]benzonitrile

别名：丁苯腈心安；Ko-1366；Betriol；Srresson

**结构式**



**分子式**　$C_{14}H_{20}N_2O_2$

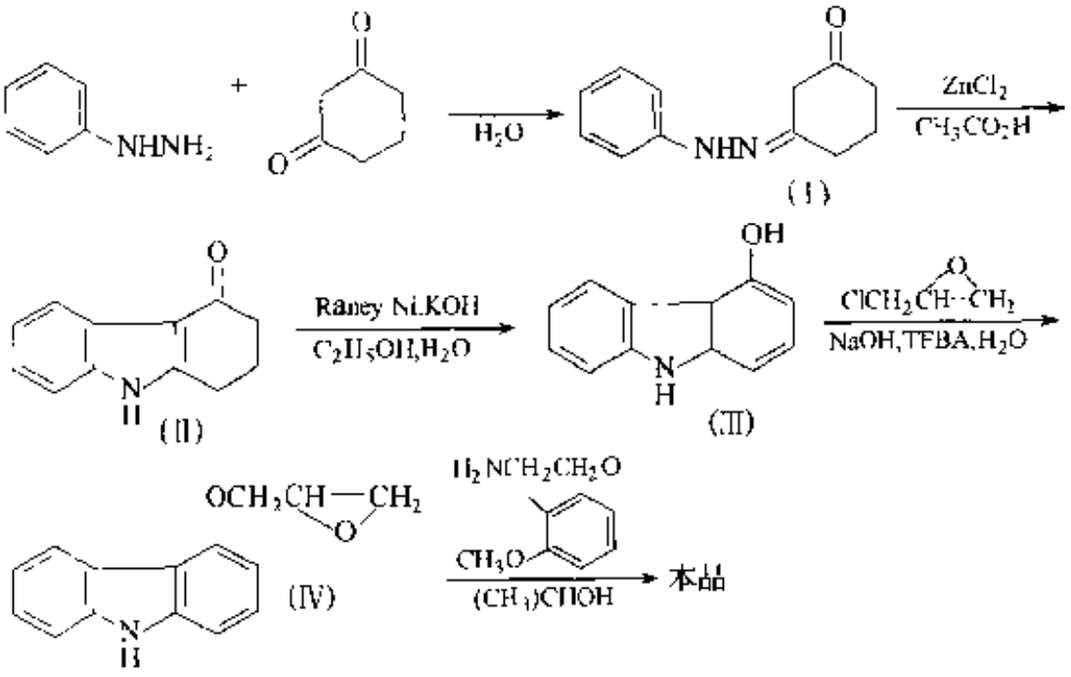
**相对分子质量**　248.33

**性状**　溶于乙醚。

盐酸布尼洛尔(Bunitrolol Hydrochloride)：$C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$。[23093-74-5]、白色细针状结晶。微溶于乙醇或乙醚．熔点 163～165℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，大鼠(mg/kg)：1344～1440,639～649口服；264～265，222～225腹腔注射。

**制法**　水杨醛和盐酸羟胺在氢氧化钠水溶液中，加热反应。调至为 pH 值5～6，析出结晶，过滤，水洗，干燥，得到水杨醛肟。水杨醛肟和醋酐一起回流。减压蒸出过量的醋酐，往剩余物中加入 10% 氢氧化钾水溶液，进行水解反应。用 10%盐酸调至结晶析出，过滤，水洗，干燥，得水杨腈。在室温下，往水杨腈的

拌下缓慢倒入水中，搅拌。过滤，水洗，乙醇重结晶得咔唑衍生物（Ⅱ），收率61.8%。将其和氢氧化钾、水、乙醇和 Raney Ni，在氮气下搅拌回流。冷却，加水，过滤。滤液用盐酸中和至 pH 值 12，搅拌。过滤，60℃真空干燥得还原产物（Ⅲ），收率 84%。将（Ⅲ）、氢氧化钠、水和三乙基苄铵盐（TEBA），搅拌下滴加环氧氯丙烷，室温搅拌。加水，搅拌。过滤，滤饼用0.1mol/L氢氧化钠和水洗、醋酸乙酯重结晶，得化合物（Ⅳ），收率 48.5%。将（Ⅳ）、邻甲氧基苯氧基乙胺和异丙醇，一起回流。冷至室温，搅拌下加入甲苯，5℃放置。滤集结晶，用醋酸乙酯重结晶，得卡维地洛，收率 43.1%，熔点 113～115℃。




**用途**　β-受体和 $\alpha_1$-受体的竞争拮抗剂和钙通道阻滞剂，无部分激动作用，还有抗氧自由基作用。用于轻至中度高血压的治疗。

**生产厂家**　德国 Boehringer Mannheim 公司开发，1991 年在美国上市。

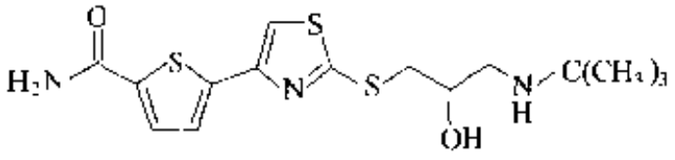
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1924；[2] 王豫辉，于书海，杨苑健，田世雄，戴华成．卡维地洛的合成．中国医药工业杂志，1997,28(11):491～492

## 07215　阿罗洛尔　Arotinolol　[68377-92-4]

**其它名称**　学名：5-[2-[(3-叔丁基氨基-2-羟基丙基)硫]-4-噻唑基]-2-噻吩羧酰胺；(±)-5-[2-[[3-(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyl]thio]-4-thiazolyl]-2-thiophenec arboxamide

别名：S-596；ARL；Almarl

**结构式**



**分子式**　$C_{15}H_{21}N_3O_2S_3$　　**相对分子质量**　371.55

**性状**　从氯仿-石油醚结晶，熔点 148～149℃。

盐酸阿罗洛尔(Arotinolol Hydrochloride)：$C_{15}H_{21}N_3O_2S_3 \cdot HCl$。[68377-91-3]

从甲醇-水结晶，熔点234～235.5℃(分解)。急性毒性 $LD_{50}$小鼠(mg/kg)：86 静脉注射，＞360 腹腔注射，＞5000 口服。

**制法**　以 5-乙酰基-2-噻吩甲酸为原料。

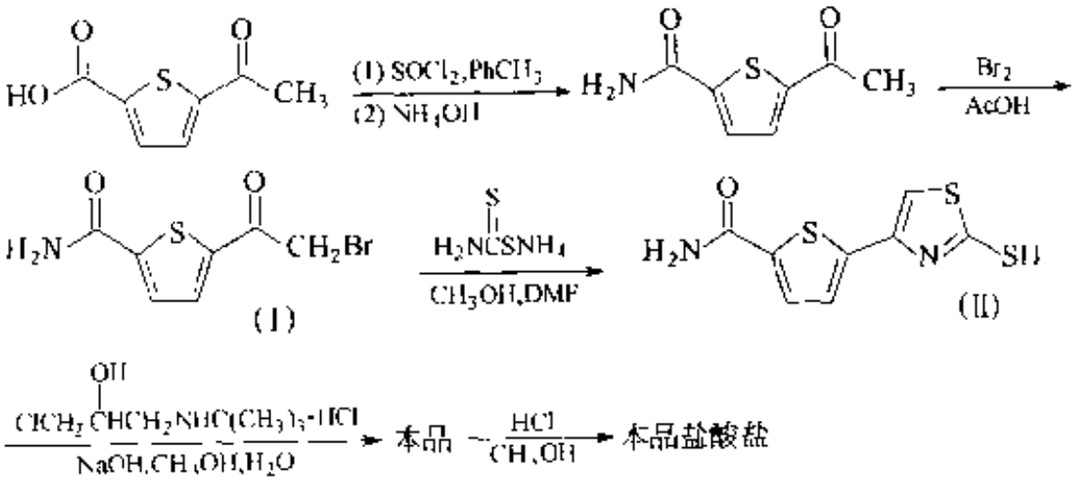
往 5-乙酰基-2-噻吩甲酸的悬浮液中，在剧烈搅拌下，滴加 22g (0.129mol)氯化亚砜在 200ml 甲苯中的溶液，在微回流状态加热 2h。反应液减压浓缩至干，剩余物溶于 150ml 甲苯，在 10℃以下加入氨水反应，过滤收集析出的白色沉淀，水洗，干燥，得 20g5-乙酰基-2-噻吩甲酰胺，收率 92.8%，熔点 226～228℃。

21.9g (0.131mol)5-乙酰基-2-噻吩甲酰胺溶于 350ml 热乙酸，在 80℃，滴加 21.9g(0.136mol)溴。加毕，在相同温度反应 1.5h。反应液浓缩至一半体积，过滤，用水彻底洗涤，干燥，得 26.2g 化合物(Ⅰ)，收率 80.6%，熔点198～199℃(分解)。

15.6g (0.138mol)氨基二硫代甲酸铵溶于 145ml 甲醇，在 5℃滴加 26.2g(0.106mol)化合物（Ⅰ）在 260ml 二甲基甲酰胺中的溶液。加毕，在室温搅拌 3h，再回流 2h。加入 150ml 水，冷至 0℃过夜，过滤收集沉淀，水洗，干燥，得 19.6g 化合物（Ⅱ），收率 76.7%，熔点 263～265℃(分解)。

3.2g(0.0132mol)化合物(Ⅱ)溶于 20ml 0.3%氢氧化钠水溶液中，加入 1.26g (0.008mol)1-氯-3-(叔丁基氨基)-2-丙醇盐酸盐在 20ml 甲醇的溶液，并维持反应液的温度为 20℃。加毕，在室温下搅拌 4h。反应液浓缩至一半体积，剩余物和 100ml 水混合，用氯仿提取。提取液水洗，干燥，减压浓缩。剩余的 4.8g，用氯仿-轻石油醚重结晶，得 4.0g 针状的阿罗洛尔，收率 74.3%，熔点 148～149℃。

把阿罗洛尔和溶于甲醇的浓盐酸作用，再用甲醇-水(1:1)重结晶，可得盐酸阿罗洛尔，收率 80%，熔点 234～235.5℃(分解)。

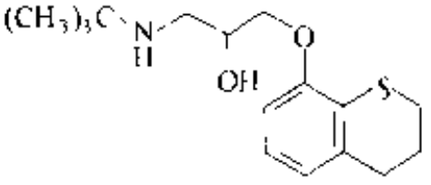



**用途**　β-阻滞药，还有一定的 α-阻滞作用。其 β-阻滞作用是非选择性的，作用

*tert*-Butylamino-3-(1-thiachroman-8-yloxy)-2-propanol

别名：S-2395；SE-2395；Artex；Artexal；Prenalex

**结构式**



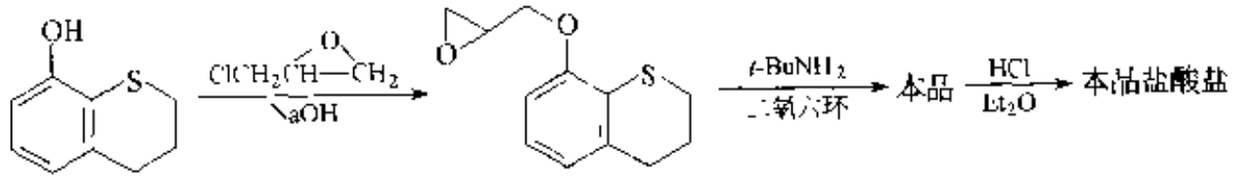
**分子式**　$C_{16}H_{25}NO_2S$

**相对分子质量**　295.45

**性状**　从已烷结晶，熔点 70～72℃。

盐酸特他洛尔(Tertatolol Hydrochloride)：$C_{16}H_{25}NO_2S\cdot HCl$。[33580-30-2]。从乙腈结晶，熔点 180～183℃。pKa9.8。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：37，40 静脉注射；120，90 腹腔注射。

**制法**　8-羟基硫代色满和环氧氯丙烷，在氢氧化钠水溶液中，于 50～60℃反应 5h，得 8-(2,3-环氧丙氧基）硫代色满，收率 62%。再和叔丁胺在二氧六烷中，回流 20h，得叔他洛尔。用氯化氢的乙醚溶液处理，得盐酸特他洛尔。




**用途**　强效 β-阻滞药，无内在拟交感活性，也无 $\beta_1$-受体和 $\beta_2$-受体亚型选择性。用于高血压，伴有肾功能不全的高血压。

**生产厂家**　法国 Serrier 公司开发，1987 年上市。

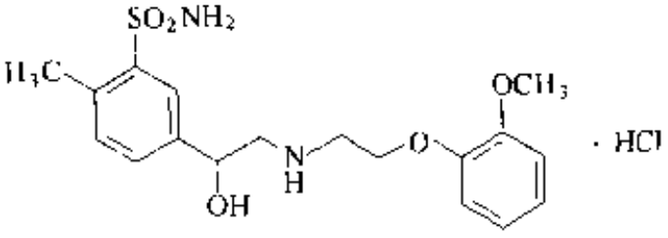
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9318；[2] Malen C and Laubie M. Thiochroman compounds. US 3960891，1976-06-01

## 07218　盐酸氨磺洛尔　Amosulalol Hydrochloride　[93633-92-2]

**其它名称**　学名：(±)-5-[1-羟基-2-[[2-(邻甲氧基苯氧基)乙基]氨基]乙基]-2-甲基苯磺酰胺盐酸盐；(±)-5-[1-Hydroxy-2-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]ethyl]-2-methylbenzenesulfona mide hydrochloride

别名：YM-09538；Lowgan

**结构式**



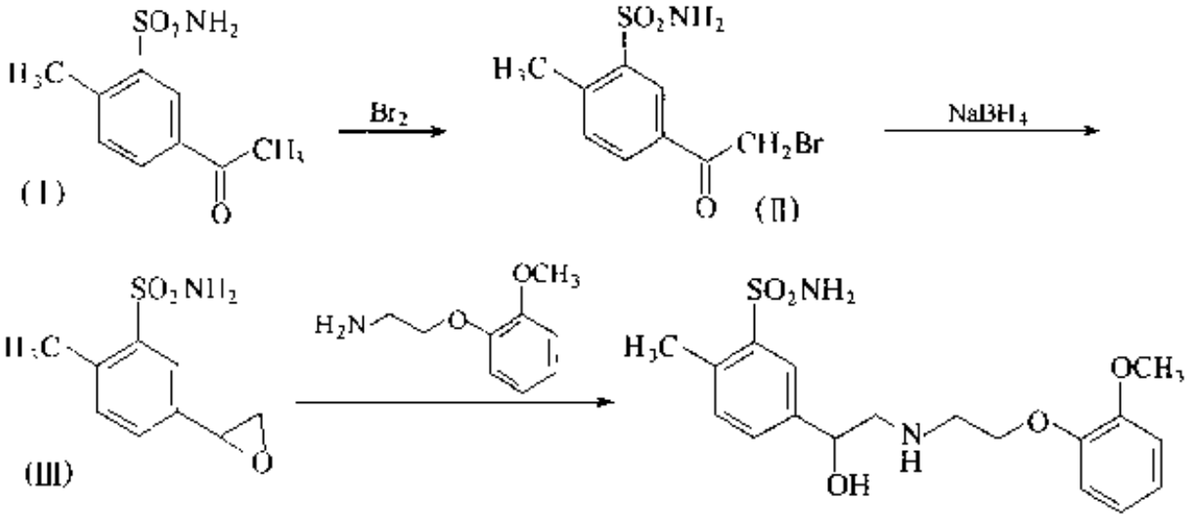

**分子式**　$C_{18}H_{24}N_2O_5S\cdot HCl$　　**相对分子质量**　416.91

**性状**　无色结晶，熔点 158～160℃。$pK_1$ 7.4；$pK_2$ 10.2。

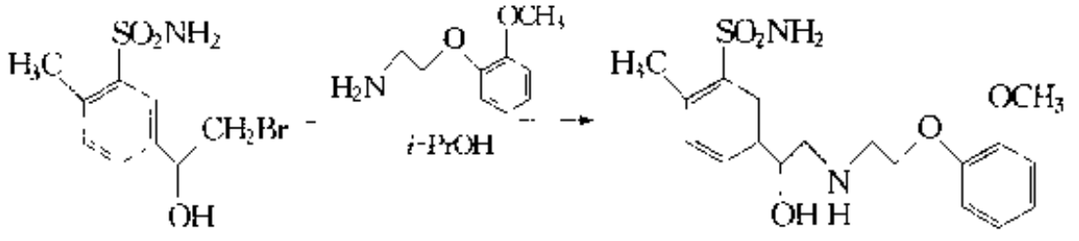
*R*-(－)-构型：熔点 158℃。$[\alpha]_D^{20}$ －30.4(*C*＝1，甲醇)。

*S*-(＋)-构型：熔点 158℃。$[\alpha]_D^{20}$ ＋30.7(*C*＝1，甲醇)。

**制法**　化合物（Ⅰ）经溴化得化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）用硼氢化钠还原，并环合得化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）和 2-(2-氨基乙氧基)苯基甲基醚反应，得氨磺洛尔。



或由化合物（Ⅳ）和 2-(2-氨基乙氧基)苯基甲基醚在异丙醇中回流得到。



（Ⅳ）

**用途**　对各种高血压模型一次给药有迅速而持久的降压效果，耐受性好。用于原发性高血压、褐色细胞瘤性高血压。

**生产厂家**　日本山之内制药公司开发，1988 年 3 月 29 日上市。

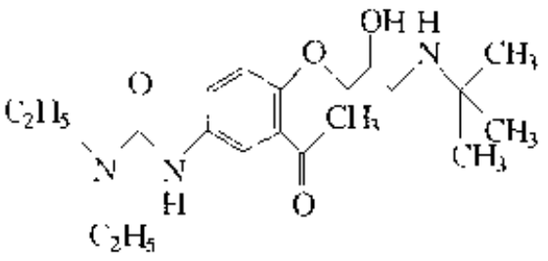
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 614; [2] Imai K, Nigata K, Fujikura T, et al. Phenylethanolamine derivatives. US 4217305, 1980-08-12

## 07219　塞利洛尔　Celiprolol　[56980-93-9]

**其它名称**　学名：*N'*-[3-乙酰基-4-[3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基]苯基]-1,1-二乙基脲；*N'*-[3-Acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]-*N*,*N*-diethylurea

别名：双胺心安；ST-1396；Celectol；Corliprol；Selectol；Selecor

**结构式**



**分子式**　$C_{20}H_{33}N_3O_4$

**相对分子质量**　379.50

**性状**　结晶，熔点 110～112℃。

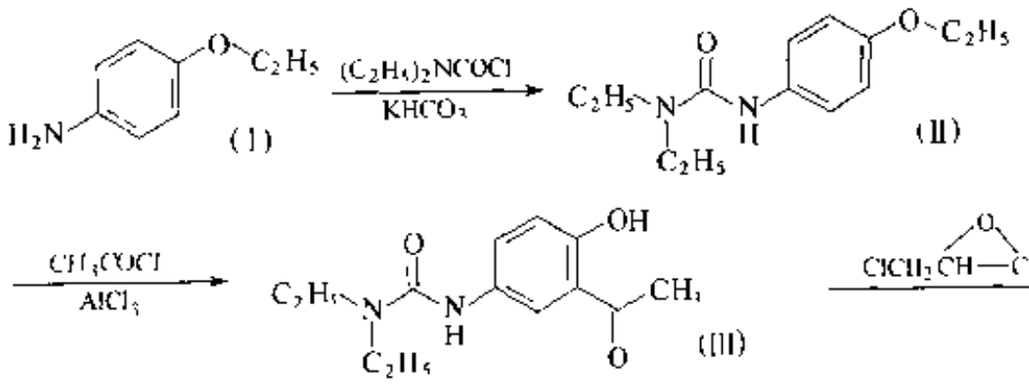
盐酸塞利洛尔(Celiprolol Hydrochloride)：$C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$，[57470-78-7]，白色无味结晶，熔点 197～200℃（分解）。在约 25℃时的溶解度（g/100ml）：水 15.1，甲醇 18.2，乙醇 1.61，氯仿 0.42。UV 最大吸收（水）：231，324nm（$E_{1\%}$652，57）；(0.01mol/L 盐酸)：231，324nm（$E_{1\%}$660，60）；(0.01mol/L 氢氧化钠)：231，324nm（$E_{1\%}$640，60）；（甲醇）：232、329nm（$E_{1\%}$775、58）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠，雄大鼠（mg/kg）：56.2，68.3 静脉注射；1834，3826 口服。

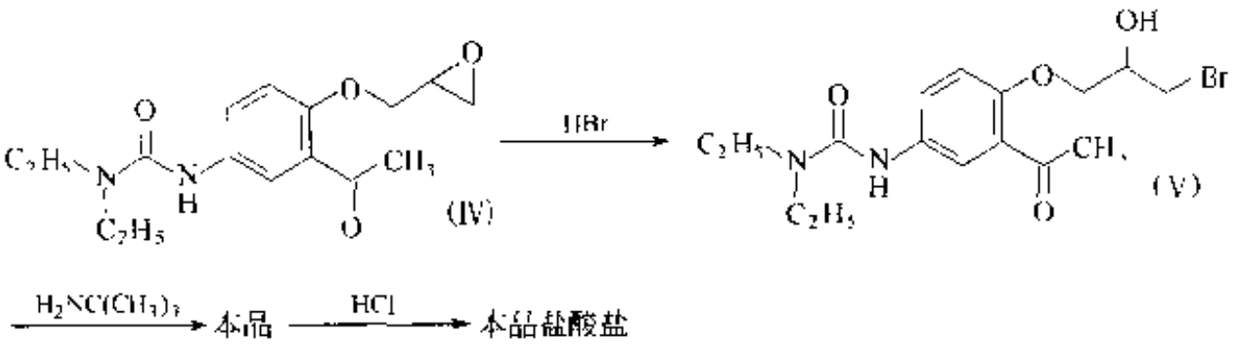
**制法**　对氨基苯乙醚(20g,0.145mol)(Ⅰ)、碳酸氢钾(29.2g,0.29mol)和 40ml 丙酮混合，在室温下滴加 N,N-二乙基氯甲酰胺(21.5ml,0.16mol)，约 6h 加完。再反应 40h，然后加 100ml 水，用 4mol/L 盐酸调至 pH 值 6。再反应 1h。滤集结晶，水(3×30ml)洗至中性，干燥，乙酸乙酯重结晶，得 30g 化合物(Ⅱ)，收率 88%。

化合物(Ⅱ)(9g,0.0375mol)、30ml 二氯甲烷和乙酰氯（4.1ml，0.057mol）混合，在室温下分批加入无水三氯化铝（15g，0.112mol），约 100min 加完。再反应 3h。倾入冰水中，置冰箱中过夜。滤集析出的结晶，水洗，干燥。粗品和苯共沸脱水，冷却后析出化合物（Ⅲ）的结晶，得 9g，收率 96%。

化合物(Ⅲ)(12.5,0.05mol)和环氧氯丙烷（42.4ml，0.54mol）混合，在 50℃滴加 5ml 40%氢氧化钠溶液，约 2h 滴完。再反应 2h。减压蒸除水及过量的环氧氯丙烷，加入 80ml 苯，用饱和氯化钠水溶液（3×50ml）洗。减压蒸除苯，加入 60ml 丙酮，在室温下加入 7ml 48%氢溴酸和 50ml 水，再反应 3h。滤集结晶，干燥，得 13g 化合物（Ⅴ），收率 67%。

化合物（Ⅴ）和叔丁胺反应，即可得到塞利洛尔，加盐酸可得盐酸塞利洛尔。





用途　有高度选择性的 $\beta_1$-受体阻滞剂，兼有血管扩张作用，用于治疗心绞痛、高血压，对同时有心力衰竭、慢性阻塞性呼吸道疾病和糖尿病的患者尤为适宜。

生产厂家　1985 年首次在澳大利亚上市。

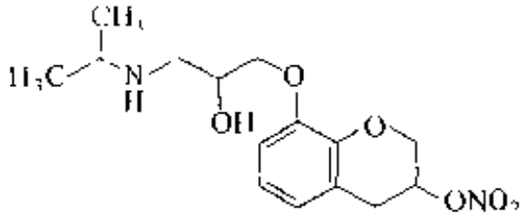
参考资料　[1] 李志军，李怀生，左志杰，姜海．塞利洛尔的合成．中国医药工业杂志，1997，28 (5)：203－204；[2] Merck Index 12th：2007

## 07220　尼普地洛　Nipradilol　[81486-22-8]

其它名称　学名：3,4-二氢-8-(2-羟-3-异丙基氨基)丙氧基-3-硝氧-1-苯并吡喃;3,4-Dihydro-8-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-2*H*-1-benzopyran-3-ol 3-nitrate

别名：尼普洛尔；Nipradolol；K-351；Hypadil

结构式



分子式　$C_{15}H_{22}N_2O_6$

相对分子质量　326.35

性状　无色针状结晶，熔点 107～116℃；熔点 110～122℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，大鼠 (mg/kg)：74.0，73.0 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$小鼠 (mg/kg)：540 口服。

制法　方法 1：消旋体的制备。1.82g 2-烯丙基-6-甲氧基苯基乙酸酯溶于 20ml 二氯甲烷，加入 3.0ml 40%(*W*/*V*)过氧乙酸溶液和 0.18g 乙酸钾，在室温下搅拌 48h。将反应液加到 100ml 氯仿和 50ml 5%亚硫酸钠水溶液中。分出有机层，水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩得 1.74g 淡黄色粘稠液体的化合物(Ⅰ)，收率 88.7%。

1.74g 化合物(Ⅰ)溶于 40ml 乙醚，在 0℃加入 5.0ml20%(*W*/*V*)氯化氢的乙醚溶液，在室温下搅拌 12h。加入 100ml 乙醚，用饱和碳酸氢钠溶液中和。分出醚层，水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩得 1.83g 淡黄色粘稠液体的化合物(Ⅱ)，收率 90.4%。

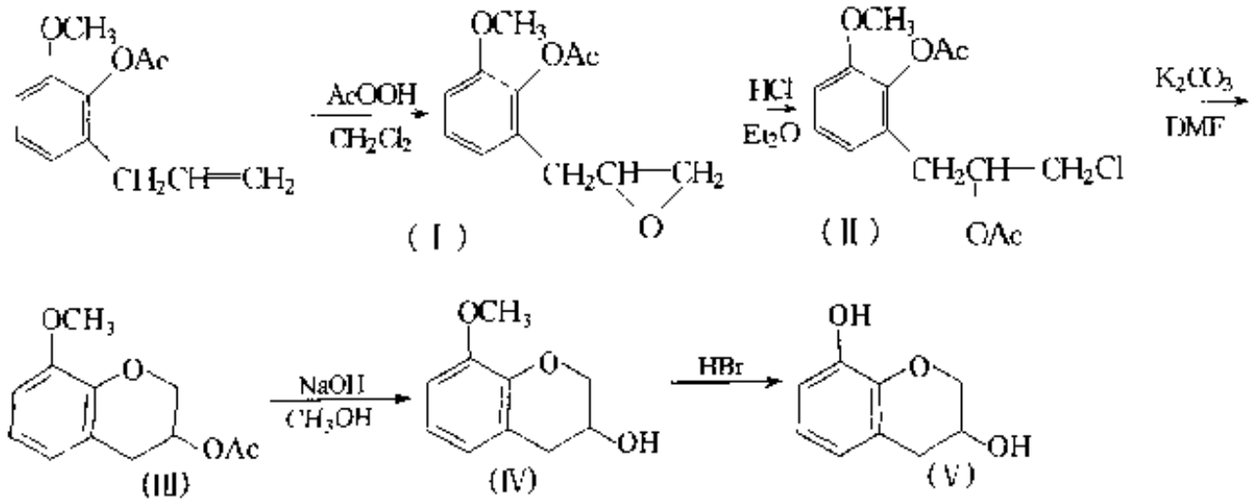
1.82g 化合物（Ⅱ）溶于 10ml 二甲基甲酰胺，加入 1.26g 碳酸钾，在室温下搅拌 2h 后，加入 50ml 水和 100ml 苯。分出有机层，水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩得 1.53g 淡黄色粘稠液体的化合物（Ⅲ）。

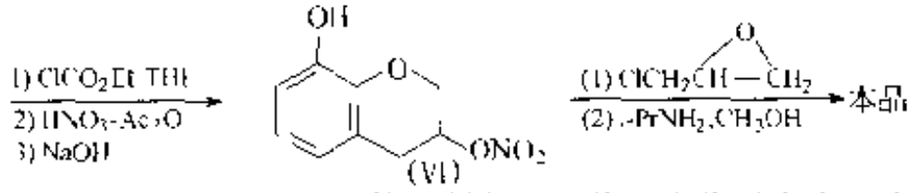
1.53g化合物（Ⅲ）溶于30ml甲醇，加入10ml1mol/L氢氧化钠溶液。在室温下搅拌1h后，加入12ml1mol/L盐酸。减压浓缩，剩余物用30ml苯提取，提取液水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到的棕色粘稠油用苯-己烷重结晶，得0.66g无色棱状结晶的化合物（Ⅳ），收率52.1%，熔点79～82℃。

1.50g化合物(Ⅳ)加到8.60g47%氢溴酸中，在90℃下搅拌9h。冷至室温，用氢氧化钠水溶液调至弱酸性后，用30ml乙酸乙酯提取。提取液用饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，丙酮结晶得棕色固体。再用乙酮和己烷重结晶，得1.23g无色针状结晶的化合物(Ⅴ)，收率88.9%，熔点126～129℃。

20mmol化合物(Ⅴ)和23mmol三乙胺溶于20ml四氢呋喃，在0～5℃加入23mmol氯甲酸乙酯(或三氯乙酰氯)溶于35ml四氢呋喃的溶液，再搅拌0.5h。过滤，滤液减压浓缩。剩余物(4.85g)溶于80ml乙腈，冷至－8～－10℃，加入乙酰硝酸酯(从2.22g乙酸酐和1.36g发烟硝酸制得)，在此温度再搅拌0.5h。再在－8℃加入另一份乙酰硝酸酯(从1.36g乙酸酐和0.85g发烟硝酸制得)，继续搅拌0.5h。加入碳酸氢钠以终止反应，用180ml乙酸乙酯提取。提取液用碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗，干燥，浓缩至干。剩余物棕色油溶于10ml甲醇和0.93g氢氧化钠溶于5ml水的混合溶液，在室温下搅拌0.5h。用浓盐酸酸化后，减压蒸去甲醇，用60ml乙酸乙酯提取。提取液用饱和盐水洗，干燥，浓缩至干。剩余的深棕色油用硅胶柱层析，用苯洗脱。得到的固体再用苯和己烷结晶，得无色结晶的化合物(Ⅵ)，收率65%，熔点101～103℃。

4mmol化合物(Ⅵ)溶于15ml 1mol/L氢氧化钠，加入16mmol环氧氯丙烷，在50℃下搅拌2h。加入30ml乙酸乙酯。分出有机层，用10ml 1mol/L氢氧化钠溶液和10ml饱和盐水洗，干燥，浓缩至干。得到的油状物无需提纯，可直接用于下列反应。取4mmol该油溶于30ml甲醇，加入20mmol异丙胺，在70℃下加热1h。浓缩至干，剩余油状物用三氧化二铝柱层析，氯仿洗脱。得到的固体用乙酸乙酯和己烷结晶，得尼普地洛，收率61%，熔点110～122℃。



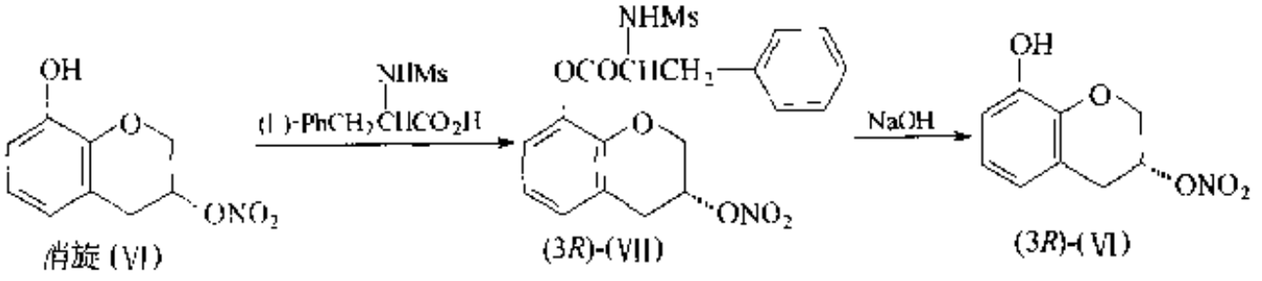



方法 2：旋光异构体的制备。尼普地洛分子中有两个手性中心，一个在环上，另一个在侧链，可有四个旋光异构体。其旋光异构体涉及光学活性的主环和侧链的制备。

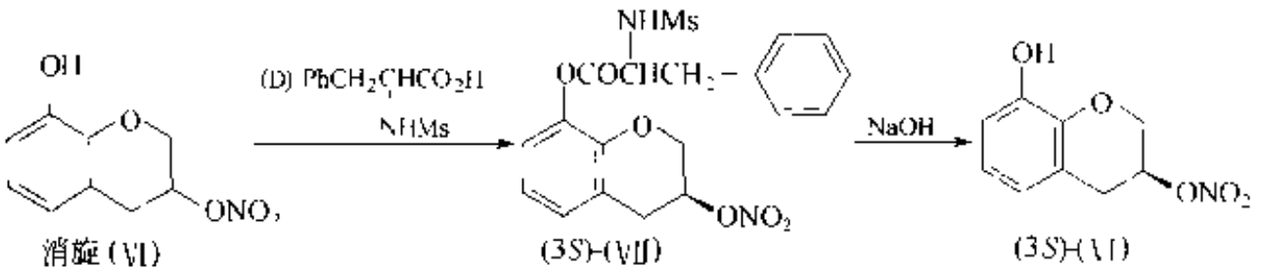
（1）光学活性主环的制备

以方法 1 中得到的消旋的化合物（Ⅵ）为原料，进行手性拆分。

(3*R*)-(Ⅵ)的制备：化合物(Ⅵ)(31.8g,150mmol)溶于 500ml 二氯甲烷，加入 *N*-甲磺酰基-L-苯丙氨酸(36.6g,150mmol)和 4-二甲胺基吡啶(DMAP)(3.7g,30mmol)。在室温和搅拌下，加入二环己基碳化二亚胺(DCC)(40g,194mmol)溶于 130ml 二氯甲烷的溶液，再搅拌 12h。过滤除去沉淀，滤液浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯，依次用 5% 盐酸、5% 氢氧化钠水溶液和水洗，然后浓缩。剩余物溶于四氢呋喃，过滤除去不溶物后，加入己烷，放置任其结晶。过滤析出的结晶，并用丙酮重结晶，得 12.8g 无色棱状结晶的(3*R*)-(Ⅶ)，收率 19.4，熔点 191～195℃（分解），$[\alpha]_D^{23}$ -17.2(*C* = 3, THF)。在室温下，将(3*R*)-(Ⅶ)(21.6g,49.5mmol)溶于 200ml 四氢呋喃，并加入 100ml 甲醇和 40ml10% 氢氧化钠水溶液，搅拌 1h。反应液用冷盐酸调至 pH 值 4 后浓缩。剩余液溶于氯仿，水层用稀盐酸调至 pH 值 2。分出有机层，用碳酸氢钠溶液和水洗、浓缩。乙酸乙酯-己烷重结晶，得 9.2g 无色棱状的(3*R*)-(Ⅵ)，收率 88.0%，熔点 129.0～130.5℃，$[\alpha]_D^{23}$ +40.8°(*C* = 3，氯仿)。

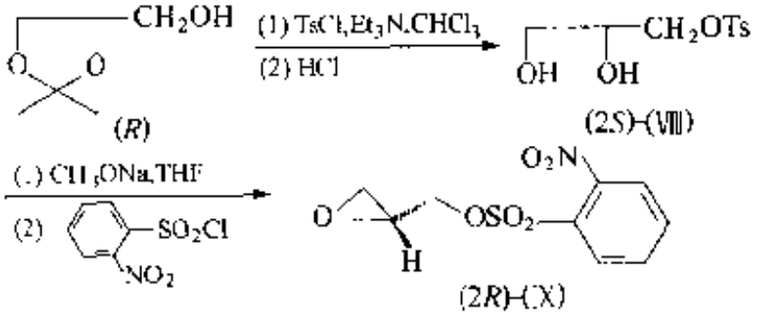



(3*S*)-(Ⅵ)的制备。和(3*R*)-(Ⅶ)相同，消旋的(Ⅵ)(31.8g,150mmol)、*N*-甲磺酰基-D-苯丙氨酸（36.6g，150mmol）和 DMAP（3.7g，30mmol）反应，粗品用丙酮重结晶，得 11.2g 棱状结晶的（3S）-（Ⅶ），收率 17.0%，熔点 192～195℃（分解），$[\alpha]_D^{23}$ +17.2°（*C* = 3，THF）。和（3*R*）-（Ⅵ）相同，（3S）-（Ⅶ）（21.6g，49.5mmol）和 40ml10% 氢氧化钠溶液反应，粗品用乙酸乙酯-己烷重结晶，得 9.0g 无色棱状结晶的（3S）-（Ⅵ），收率 86.3%，熔点 129.0～130.5℃，$[\alpha]_D^{23}$ -41.3°（*C* = 3，氯仿）。

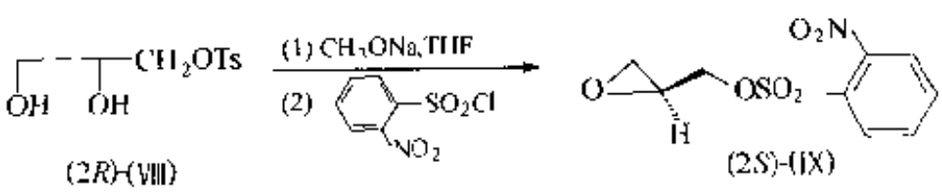



（2）光学活性侧链的制备

(2*R*)-(Ⅸ)的制备。(*R*)-甘油乙缩醛(8.6g,65mmol)溶于 70ml 氯仿，加入三乙胺(10.0g,99mmol)。在冰浴冷却和搅拌下，滴加对甲苯磺酰氯(13.8g,72mmol)溶于 30ml 氯仿，加毕再搅拌 12h。用碳酸氢钾水溶液和水洗。蒸去溶剂后，剩余物(18.7g)溶于 75ml 丙酮，加入 225ml 1mol/L 盐酸，在 80℃ 下搅拌 30min。然后浓缩，再用 450ml 乙酸乙酯提取。提取液水洗后，蒸去溶剂。剩余物用硅胶层析，氯仿-甲醇(40:1)洗脱，得 10.86g 无色针状结晶的(*S*)-(Ⅷ)，收率 67.8%，熔点 57～60℃，$[\alpha]_D^{23}$ +9.66°(*C*=7.35，甲醇)。将(2*S*)-(Ⅷ)(14.90g,60.5mmol)溶于 140ml 四氢呋喃，在冰浴冷却下加入甲醇钠(6.49g,120mmol)，再搅拌 2h。加入三乙胺(27.8ml,300mmol)，再滴加 2-硝基苯磺酰氯(66.5g,300mmol)溶于 150ml 四氢呋喃的溶液，再搅拌 12h。过滤，滤液浓缩。剩余物用硅胶层析，苯-氯仿(2:1)洗脱，得 7.31g 淡黄色粘稠油状的(2*R*)-(Ⅸ)，收率 46.6%，$[\alpha]_D^{23}$ +2.8°(*C*=15.2，氯仿)。




(2*S*)-(Ⅸ)的制备。(2*R*)-(Ⅷ)(24.4g,99mmol)溶于 30ml 甲醇和 15ml 乙醚的混合液，在冰浴冷却和搅拌下，分四批加入甲醇钠(6.5g,120mmol)，每次间隔 1h。过滤除去不溶物，在低于 30℃ 蒸去溶剂。剩余物溶于 120ml 四氢呋喃，加入三乙胺(11.1g,109mmol)。在冷却和搅拌下，加入 2-硝基苯磺酰氯(24.2g,109mmol)，再搅拌 2h。过滤除去不溶物，滤液浓缩。剩余物用硅胶层析，苯-氯仿(2:3)洗脱，得 15.45g(2*S*)-(Ⅸ)，收率 60.1%，$[\alpha]_D^{23}$ −2.8°(*C*=10.0，氯仿)。



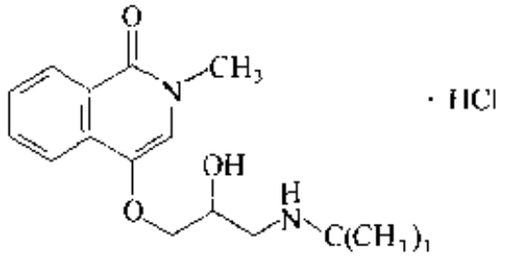
maceutical compositions thereof. US 4727085, 1988-02-23; [5] Merck Index 12th: 6655

## 07221　盐酸替利洛尔　Tilisolol Hydrochloride　[62774-96-3]

**其它名称**　学名:消旋-4-[3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-羟丙氧基]-2-甲基-1(2*H*)-异喹啉酮盐酸盐;(±)-4-[3-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-2-methyl-1(2*H*)-isoquinolinone hydrochloride

别名:盐酸替索洛尔;N-696;Selecal

**结构式**

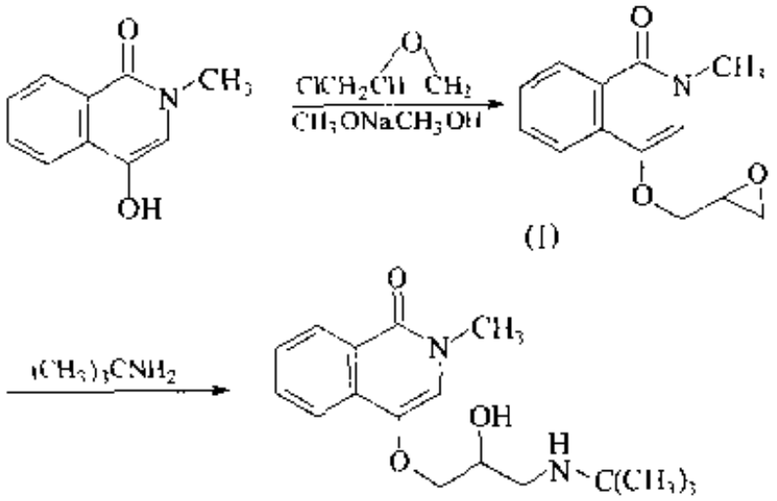


**分子式**　$C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

**相对分子质量**　340.84

**性状**　从乙酸乙酯得白色结晶,熔点 203～205℃,急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠,雄、雌大鼠 (mg/kg):1393,1290,145,188 口服;1219,1245,176,169 皮下注射;578,557,39.5,29.2 腹腔注射;74.3,104.7,75.8,38.1 静脉注射

**制法**　20g4-羟基-2-甲基-1(2*H*)-异喹啉酮和 52.6g 环氧氯丙烷,在甲醇钠的甲醇溶液中,于 50～60℃反应 2h,得 20.2g 化合物(Ⅰ)的粗品。该粗品用柱层析提纯,可得 7g 纯化合物(Ⅰ)。化合物(Ⅰ)和叔丁胺反应,可得替利洛尔。



(Ⅰ)

**用途**　对 $\beta_1$-受体和 $\beta_2$-受体无选择性,对内源性交感神经无兴奋作用和对膜无稳定化作用,心肌抑制作用弱。用于轻度至中度原发性高血压、心绞痛。

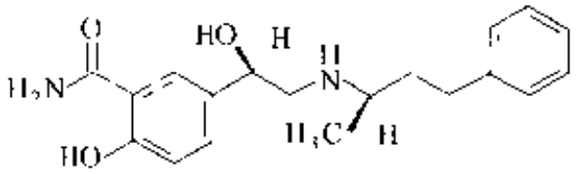
**生产厂家**　日清制药株式会社,富山化学工业株式会社开发,1992 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:9579;[2] Fukushima Hand Suzuki Y. Isocarbostyril derivatives. US 4129565, 1978-12-12

propyl)amino]ethy._benzamide

别名：(*R*,*R*)-Labetalol;Sch-19927;Dilevalon;Levadil;Unicard

**结构式**



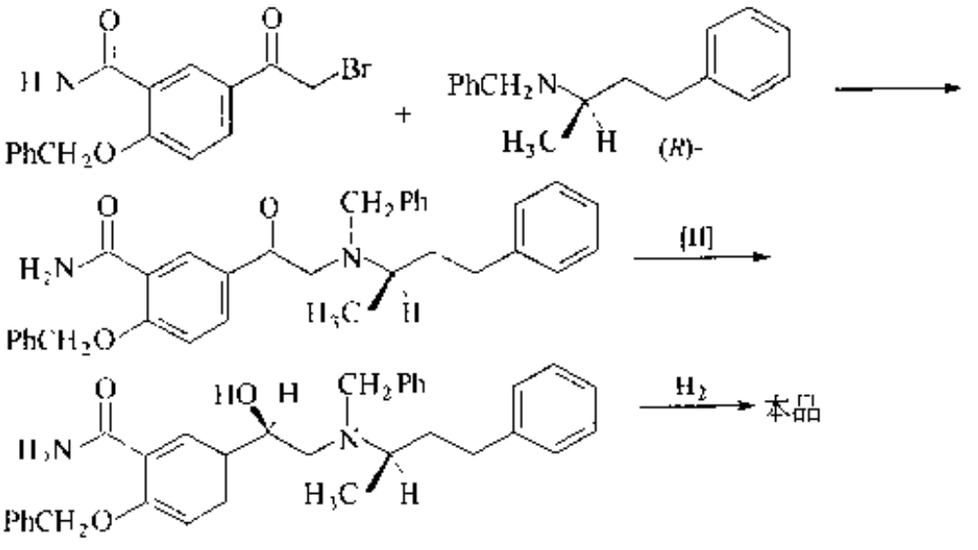
**分子式**　$C_{19}H_{24}N_2O_3$

**相对分子质量**　328.41

**性状**　胶状体；$[\alpha]_D$ -21.7°。

盐酸地来洛尔(Dilevalol Hydrochloride)：$C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$，[75659-08-4]。从乙醇得多晶型结晶，熔点 133 ~ 134℃（分解）；熔点 192 ~ 193.5℃（分解）。$[\alpha]_D^{26}$ -30.6°(C=1.0,乙醇)

**制法**　下列两个中间体缩合，所成的产物用负氢化合物还原后，再氢解得到地来洛尔。




其消旋体可和对甲苯磺酸、乙酸在异丙醇中加热，冷却结晶，来进行拆分。并可用盐酸使其对映体异构化为地来洛尔。

**用途**　$\beta_1$-和 $\beta_2$-肾上腺受体非选择性阻滞剂，作用和心得安相似。适用于高血压。

**生产厂家**　Schering-Plough 公司开发，1989 年上市。

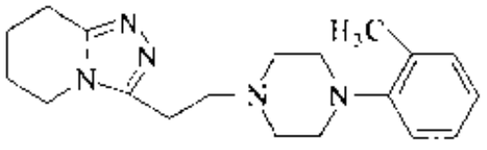
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3245; [2] Gold E H and Chang W.A phenylalkylaminoethylsalicylamide, its preparation and pharmaceutical compositions containing it. EP 9702, 1980-04-16; [3] Gold E H and Chang W. Verfahren zur Herstellung des Diastereoisomeren A durch racemische Trennung von 5-[1-Hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)-aethyl]salicylamid sowie es enthaltende Arzneimittel. DE 2616403, 1976-10-28; [4] Gold F H and Chang W. Diastereoisomers of 5-(1-hydroxy-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)ethyl)salicylamide. US 4173583, 1979-11-06

## 07224　达哌唑　Dapiprazole　[72822-12-9]

**其它名称**　学名:5,6,7,8-四氢-3-[2-(4-邻甲苯基-1-哌嗪基)乙基]均三唑并[4,3-*a*]吡啶;5,6,7,8-Tetrahydro-3-[2-(4-*o*-tolyl-1-piperazinyl)ethyl]-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyridine

别名：达哌拉唑；AF-2139；Glamidolo；Reversil；Rev-Eyes

**结构式**



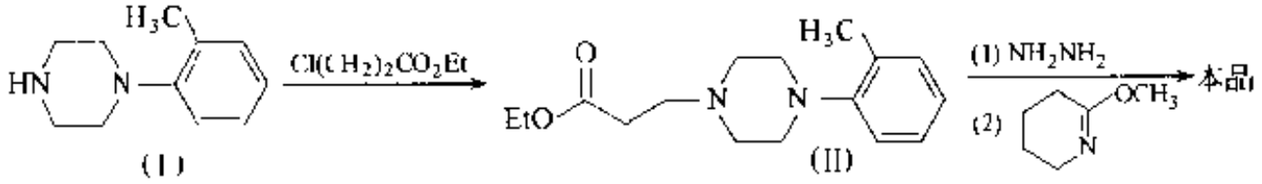
**分子式**　$C_{19}H_{27}N_5$

**相对分子质量**　325.46

**性状**　熔点 158～160℃。

盐酸达哌唑(Dapiprazole Hydrocnloride)：$C_{19}H_{27}N_5 \cdot HCl$。[72822-13-0]。从无水乙醇结晶,熔点 206～207℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠(mg/kg)：260 腹腔注射。

**制法**　1-（邻甲苯基）哌嗪和 3-氯丙酸乙酯反应，生成的产物再依次和肼及 *O*-甲基戊内酰胺反应，得达哌拉唑。

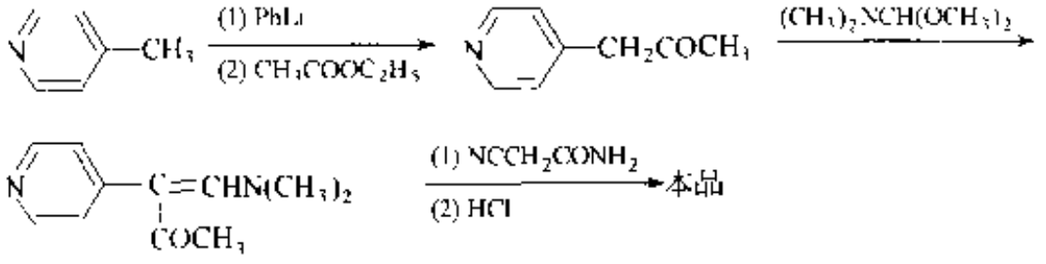



**用途**　α-阻滞剂。用于需要同时缩瞳和降低眼压的青光眼；急性、亚急性和慢性闭角型青光眼；混合性青光眼；房角闭塞型青光眼的预防；消除某些药物的扩瞳作用；虹膜切除术后的缩瞳。

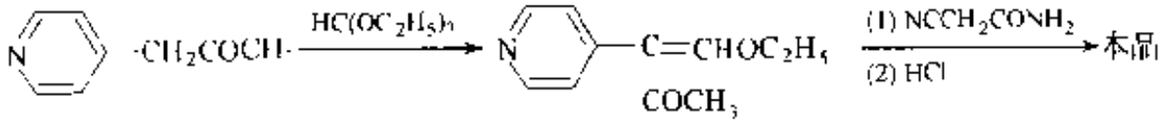
**生产厂家**　意大利 Angelini 公司开发，1987 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:2884；[2] Silvestrini B and Barocchi L.Cycloalkyltriazoles and process for obtaining same.US 4252721,1981-02-24

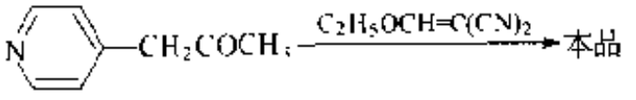
滤，适量水溶解，活性炭脱色，用6mol/L的盐酸酸化至pH=6.5～7，析出固体，用二甲基甲酰胺重结晶，得淡黄色粒状结晶，即为米力农，熔点＞300℃



方法2：以4-吡啶基丙酮为原料，和原甲酸三乙酯缩合后，再和2-氰基乙酰胺反应，即得到米力农。



方法3：吡啶基丙酮和2,2-二氰基乙烯基乙基醚反应，即可生成米力农。



**用途**　新型非苷类非儿茶酚胺类强心药，作用与氨吡酮相似，正性肌力作用强，约为氨力农的20～50倍，并有明显的扩张血管平滑肌作用，能降低心脏负荷，还能极好地改善肾脏和肌肉供血。口服和静脉均有效，无严重不良反应。用于慢性心力衰竭及充血性心力衰竭等严重的心力衰竭。

**生产厂家**　荷兰Sterling Drug公司开发，1990年上市。

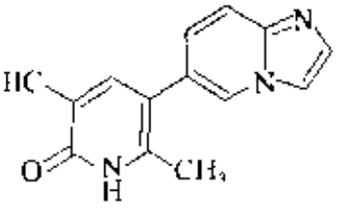
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6284；[2] 郑孝章，冯子侠，刘贻仙．强心约米利酮的合成．中国医药工业杂志，1990，21（11）：486～488

## 08107　奥普力农　Olprinone　[106730-54-5]

**其它名称**　学名：1,2-二氢-5-咪啶并[1,2-*a*]吡啶-6-基-6-甲基-2-氧-3-吡啶腈；1,2-Dihydro-5-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl-6-methyl-2-oxo-3-pyridinecarbonitrile

别名：罗普瑞酮；Loprinone；E-1020；Coretec

**结构式**



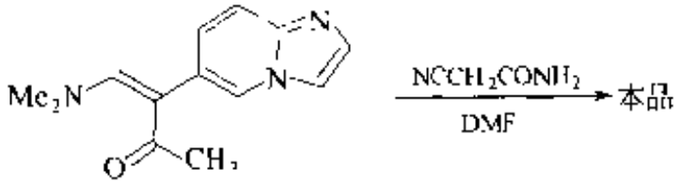
**分子式**　$C_{14}H_{10}N_4O$

**相对分子质量**　250.26

**性状**　从二甲基甲酰胺结晶，熔点＞300℃。

盐酸奥普力农单水合物（Olprinone Hydrochloride Monohydrate）：$C_{14}H_{10}N_4O\cdot HCl\cdot H_2O$。白色至黄白色结晶性粉末，无臭无味。熔点＞300℃。水中溶解度（pH=3～5）可达3mg/ml。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠，雄、雌小鼠（mg/kg）：7804，10000，10000，＞10000 口服；176，240，242，269 静脉注射；2133，2890，3898，4479 皮下注射。

**制法**　4-(二甲氨基)-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-3-丁烯-2-酮和氰乙酰胺在二甲基甲酰胺中，于80～90℃加热12h，得到奥普力农。




**用途**　用于治疗急性心肌能不全。

**生产厂家**　日本 Eisai 开发，1996 年在日本上市。

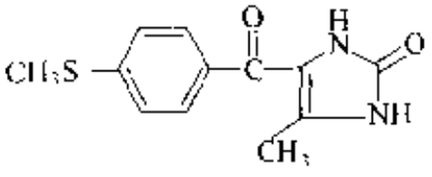
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:5605；[2] Yamanaka M, Miyake K, Suda S, et al.3-Cyano-5-(6-imidazo[1,2-*a*]pyridyl)pyridin-2-ols useful as cardiotonics. US 4751227, 1988-06-14

## 08108　依诺昔酮　Enoximone　[77671-31-9]

**其它名称**　学名：1,3-二氢-4-甲基-5-(4-甲硫基苯甲酰基)-2*H*-咪唑-2-酮；1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-2*H*-imidazol-2-one

别名：Perfan；Fenoximone；MDL-17043；RMI-17043；Perfane

**结构式**

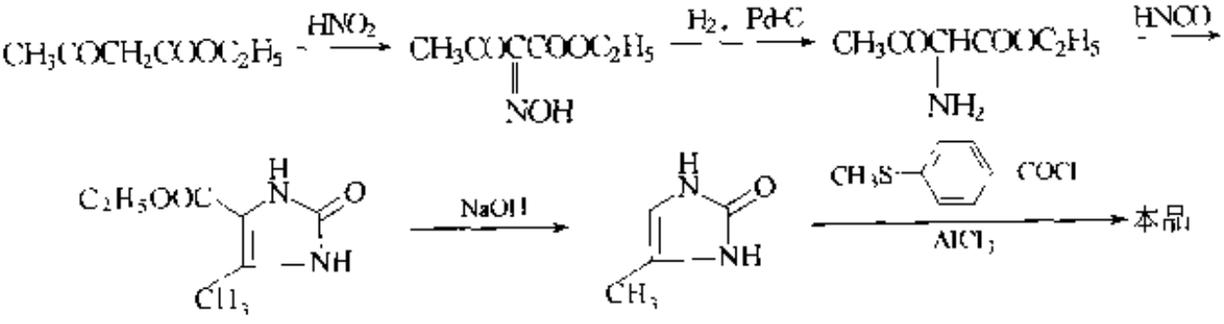



**分子式**　$C_{12}H_{12}N_2O_2S$

**相对分子质量**　248.31

**性状**　从异丙醇-水结晶，熔点255～258℃（分解）。

**制法**　乙酰乙酸乙酯用亚硝酸作用后，再催化氢化得 *α*-氨基乙酰乙酸乙酯，和异氰酸环合得咪唑环衍生物，氢氧化钠水溶液水解并脱羧，最后酰化得依诺昔酮。

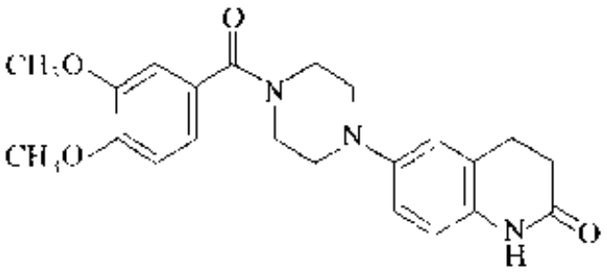



**用途**　强力选择性磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂，有强心和扩张血管作用，但很少引起症

酮；3,4-Dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2(1*H*)-quinolinone

别名：威那利酮；Piteranometozine；OPC-8212；Arkin

**结构式**



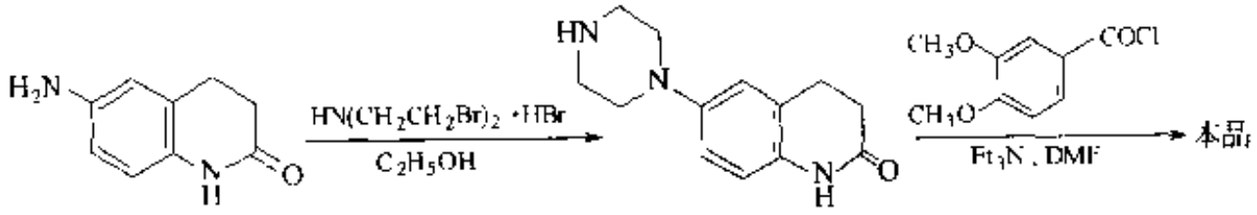
**分子式**　$C_{22}H_{25}N_3O_4$

**相对分子质量**　395.46

**性状**　从乙醇-氯仿得无色颗粒状结晶，熔点 238.1～239.5℃；也有无臭无味的淡黄色结晶性粉末，熔点 238.1～239.8℃，UV 最大吸收（甲醇，乙醇，氯仿）：271nm（ε25100，25200，23000，$C$ = 10μg/ml）。溶解度%（25℃）：冰醋酸 18.68，氯仿 14.19，苄醇 5.913，*N*-甲基-2-吡咯啉酮 3.407，二甲亚砜 2.509，环丁砜 1.229，二甲基甲酰胺 1.179，二氧六环 0.1653，甲醇 0.1151，丙酮 0.06389，乙醇 0.04005，水 0.002086。pKa 2.86。

**制法**　以 6-氨基-3，4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮为原料。将 6-氨基-3，4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮（21.1g，0.13mol）和双（β-溴乙基）胺氢溴酸盐（40.5g，0.13mol）溶于 150ml 乙醇，回流搅拌 8h。冷却，加入碳酸钠（13.8g，0.13mol），再回流搅拌 8h。冷至室温，过滤收集析出的沉淀，用乙醇洗，乙醇-水重结晶，得 26.4g 无色针状结晶的 3，4-二氢-6-(1-哌嗪基)-2(1*H*)-喹啉酮氢溴酸盐，收率 64%，熔点 289～293℃（分解）。

将上述得到的喹啉酮衍生物（3.1g，0.010mol）和三乙胺（2.2g，0.022mol）溶于 40ml 无水二甲基甲酰胺，在冰浴冷却和搅拌下，滴加 3，4-二甲氧苯甲酰氯（2.2g，0.011mol）在 10ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液。加毕，在室温下搅拌 1h，将反应液倾入冰水，用氯仿提取。提取液水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。剩余物用硅胶层析，氯仿-甲醇（100∶1）洗脱。然后再用乙醇-氯仿重结晶，得 2.7g 无色颗粒状结晶的维司力农，收率 70%，熔点 238～239.5℃。




**用途**　能增强收缩力而不提高心律，因而较少引起心肌耗氧的增加。用于轻至中度慢性心力衰竭。

**生产厂家**　日本大冢制药公司开发，1990 年上市。

**参考资料**　[1] Tominaga M, Yo E, Ogawa H, Yamashita S, Yabuuchi Y and Nakagawa

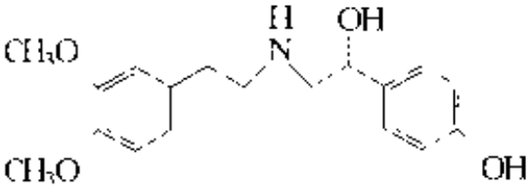
K. Studies on positive inotropic agents. Ⅰ. Synthesis of 3,4-dihydro-6-[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl] 2(1*H*)-quinolinone and related compounds. Chem Pharm Bull, 1984, 32(6): 2100-2110; [2] Merck Index 12th: 10105; [3] Tominaga M, Yang Y H, Ogawa H, et al. Piperazinylcarbostyril compounds. US 4415572, 1983-11-15

## 08111 地诺帕明 Denopamine [71771-90-9]

**其它名称** 学名：(*R*)-α-[[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基]甲基]-4-羟基苯甲醇；(*R*)-α-[[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]methyl]-4-hydroxybenzenemethanol

别名：TA-064；Carguto；Kalgut

**结构式**



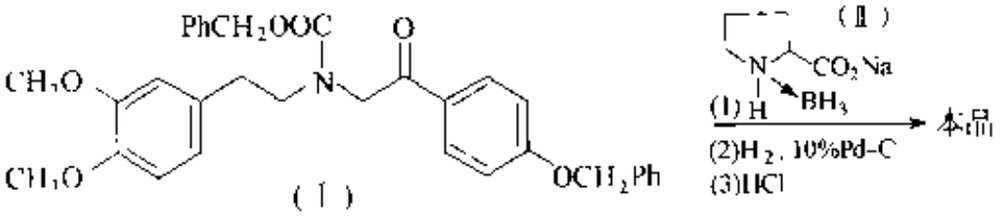
**分子式** $C_{18}H_{23}NO_4$

**相对分子质量** 317.38

**性状** L-构型盐酸盐：$C_{18}H_{23}NO_4 \cdot HCl$。从异丙醇结晶，熔点 138～139.5℃。$[\alpha]_D^{23}$ −38°（*C* −1，甲醇）。

DL-构型盐酸盐：$C_{18}H_{23}NO_4 \cdot HCl$。从异丙醇-异丙醚结晶，熔点 164～167℃。

**制法** 用不对称还原来制备。关键中间体（Ⅰ）（2.7g）加到手性试剂 L-脯氨酸硼烷络合物（Ⅱ）的悬浮液（190mg 和 575mg L-脯氨酸溶于 10ml 四氢呋喃，室温搅拌 2h）中，在室温下搅拌 10d。加入水分解过量的试剂，减压浓缩后用乙酸乙酯提取。提取液用 10%盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，剩余物通过一短硅胶柱，用乙醚洗脱。蒸发去乙醚后，得 2.73g 黏稠液体。该黏稠液体（680mg）溶于甲醇（20ml），在 10%钯-炭（250mg）、室温和常压下催化氢化 2h。反应液过滤后，通入干燥的氯化氢气体。减压浓缩，剩余物用甲醇-乙醚重结晶，得 355mg 地诺帕明，收率 80%，熔点 130～140℃，$[\alpha]_D^{23}$ −24.6°～−23.6°（*C* =1，甲醇）。



**用途** 可选择性地刺激肾上腺素能 $\beta_1$-受体，使心肌收缩力持续加强，但对 $\beta_2$-和 α-受体几无刺激作用，故不影响心搏数。作用特征为扩张冠脉血管，不易引起心律不齐。用于慢性心力衰竭。

**生产厂家**　日本田边制药公司开发，1987年上市。

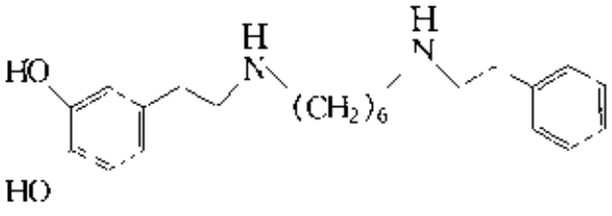
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2943;　[2] Urmino N, Iwakuma T and Itoh N. Asymmetric reduction of various ketones with the sodium salts of α-amino acid borane complexes. Chem Pharm Bull, 1979, 27(6): 1479～1481;　[3] Ikezaki M, Ito N, Okazaki Y, et al. Benzylalcohol amine derivatives. US 4032575, 1977-06-28

## 08112　多培沙明　Dopexamine　[86197-47-9]

**其它名称**　学名：4-[2-[[6-[(2-苯乙基)氨基]己烷基]氨基]乙基]-1,2-苯二酚；4-[2-[[6-[(2-Phenylethyl)amino]hexyl]amino]ethyl]-1,2-benzenediol

别名：FPL-60278；Dopacard；FPL-60278AR

**结构式**

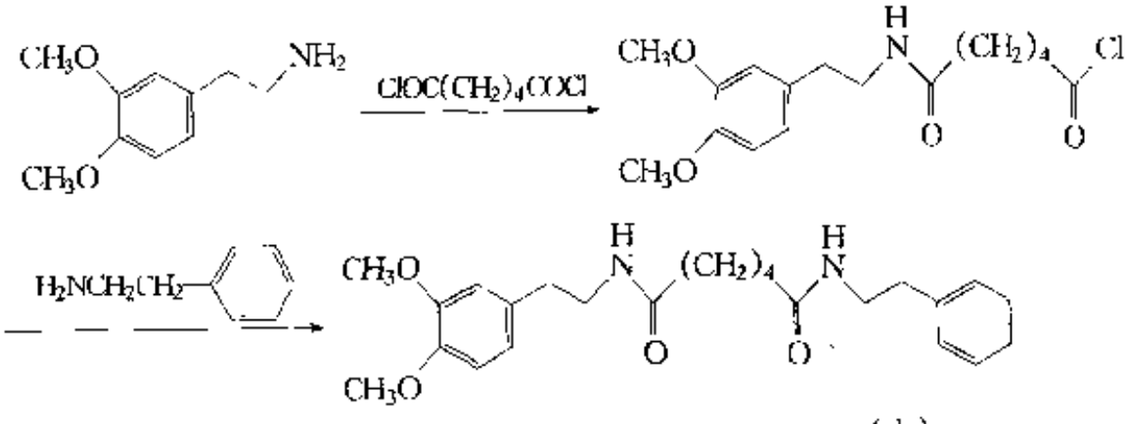


**分子式**　$C_{22}H_{32}N_2O_2$

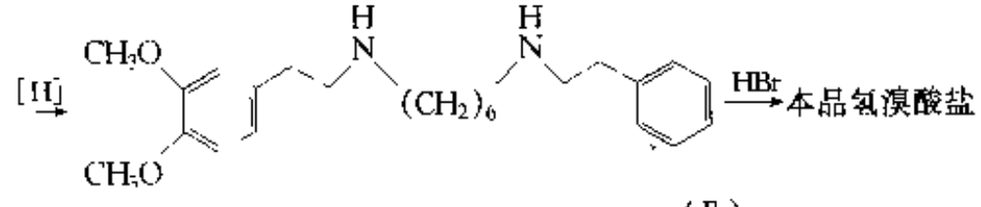
**相对分子质量**　356.51

**性状**　二氢溴酸多培沙明(Dopexamine Dihydrobromide)：$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HBr$。从乙醇结晶，熔点227～228℃。

**制法**　3,4-二甲氧基苯乙胺先后和己二酰氯及苯乙胺反应，得化合物（Ⅰ）。（Ⅰ）还原得（Ⅱ），再氢溴酸水解脱甲基，得二氢溴酸多培沙明。



（Ⅰ）



（Ⅱ）

**用途**　儿茶酚胺类药物，有很强的 $\beta_2$-肾上腺素能受体兴奋作用，对多巴胺 $DA_1$-和 $DA_2$-受体和 $\beta_1$-肾上腺素能受体的兴奋作用较弱，尚能抑制神经元对儿茶酚胺的摄取。用于急性心衰和心脏手术后心输出量低的病人。

**生产厂家** 费森公司开发，1989年上市。

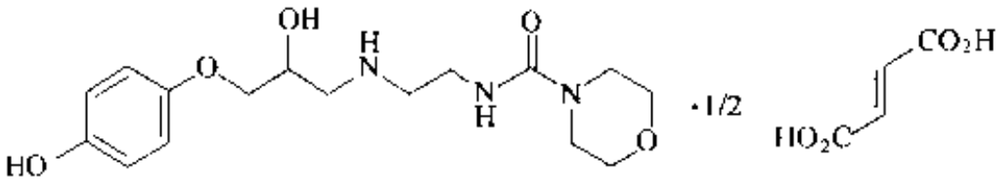
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 3482; [2] Farmer J B, Ince F, Brown R A, et al. Phenylethylamine derivatives and pharmaceutical use. US 5013760, 1991-05-07

## 08113 半富马酸扎莫特罗 Xamoterol Hemifumarate [73210-73-8]

**其它名称** 学名：1-(对羟苯氧基)-3-[2-(吗啉酰胺基)乙氨基]-2-丙醇半富马酸盐；1-(4-Hydroxy phenoxy)-3-[2-(4-morpholinocarboxamido)ethylamino]-2-propanol Hemifumarate

别名：ICI-118587；Carwin；Corwin；Xamtol

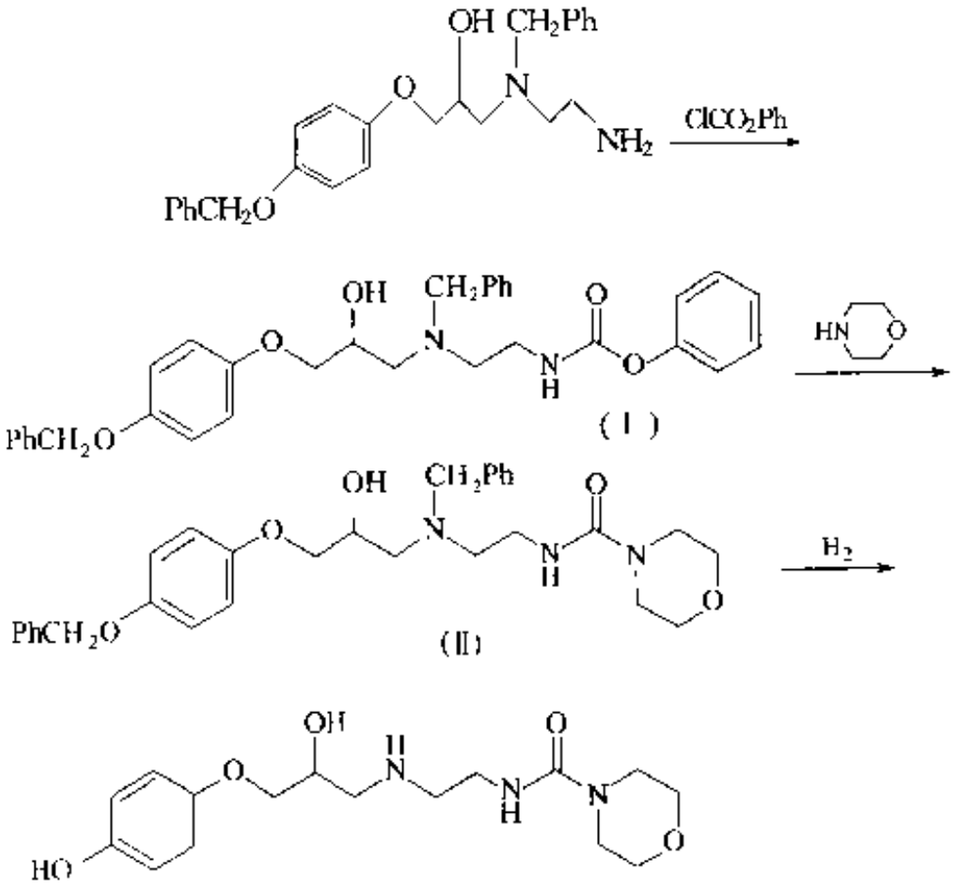
**结构式**



**分子式** $C_{16}H_{25}N_3O_5 \cdot 1/2C_4H_4O_4$ **相对分子质量** 397.45

**性状** 在乙醇中结晶，熔点168～169℃（分解）。

**制法** 3-[*N*-(2-氨乙基)-*N*-苄基氨基]-1-(4-苄氧基苯氧基)-2-丙醇，在50℃下用氯甲酸苯酯进行酰化，得到化合物(Ⅰ)。然后在100℃和吗啉反应，得(Ⅱ)。再氢解得扎莫特罗。



**用途** 有选择性心脏兴奋作用，而对血管平滑肌无直接作用。用于慢性心力衰竭，尤其适用于因气喘、疲劳等症状使活动受到限制的心衰者。

**生产厂家** 英国 ICI PHARM 公司开发，1988 年上市。

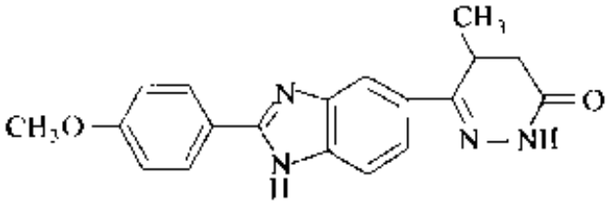
**参考资料** [1] Merck Index 12th:10189; [2] Main B G and Barlow J J. Morpholine carboxamides and use thereof. US 4143140, 1979-03-06; [3] Main B G and Barlow J J. Cardiac stimulants. US 4172150, 1979-10-23

## 08114 匹莫苯 Pimobendan [74150-27-9]

**其它名称** 学名：4,5-二氢-5-甲基-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-3(2*H*)-哒嗪酮；4,5-Dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-5-methyl-3(2*H*)-pyridazinone

别名：UD-CG115；UD-CG 115 BS

**结构式**



**分子式** $C_{19}H_{18}N_4O_2$

**相对分子质量** 334.38

**性状** 盐酸匹莫苯(Pimobendan Hydrochloride)：$C_{19}H_{18}N_4O_2 \cdot HCl$。[77469-98-8]。从甲醇和含氯化氢的乙醚结晶，熔点 311℃(分解)。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：约 600 口服。

**制法** 方法 1：在搅拌下，往二硫化碳、无水三氯化铝和乙酰苯胺的溶液中，缓慢滴加丙酰氯，回流。冷至室温，将下层反应液缓慢倒入碎冰中。滤集固体，乙醇重结晶，得化合物(Ⅰ)，收率 51.3%。

二甲胺盐酸盐和 36% 甲醛溶液，室温反应。加入醋酐，搅拌至反应液澄清。然后加入化合物(Ⅰ)，100℃反应。60～65℃下减压蒸出低沸物，加丙酮，再回流。蒸出丙酮，加水溶解，用二氯甲烷洗 3 次。水层再加二氯甲烷，冷却下用 2.5mol/L 氢氧化钠中和至 pH=10。分出有机层，水层用二氯甲烷提取。合并有机层，用饱和盐水洗 2 次，干燥，浓缩。再和碘甲烷在丙酮中，室温反应。过滤，干燥，得化合物(Ⅱ)，收率 71.3%。

化合物(Ⅱ)溶于含水甲醇，再加入氰化钾的水溶液，室温搅拌。滤集固体，用大量水洗至无 $CN^-$ 离子，干燥，乙醇重结晶得化合物(Ⅲ)，收率 76.6%。

在搅拌和 -5～0℃下，把化合物(Ⅲ)加到混酸中，反应。倾入碎冰中，加乙酸乙酯。滤集固体，水洗至中性，干燥，得化合物(Ⅳ)，收率 62.8%。

化合物(Ⅳ)和 6mol/L 盐酸，回流，冷至室温，过滤，干燥，得化合物(Ⅴ)，收率 77.3%。

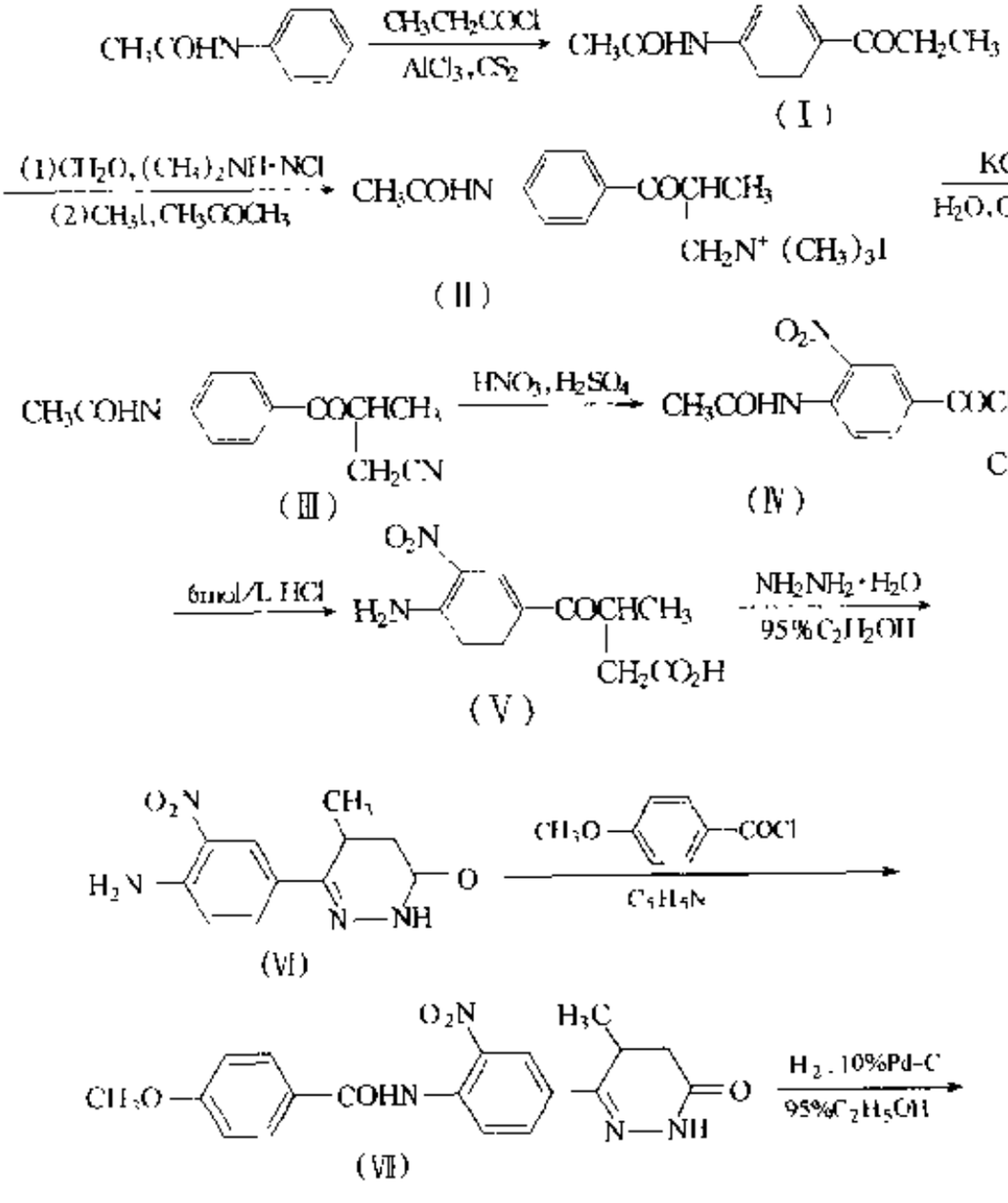
化合物(Ⅴ)、95% 乙醇和水合肼，搅拌回流。冷至室温，过滤，干燥，得化合物

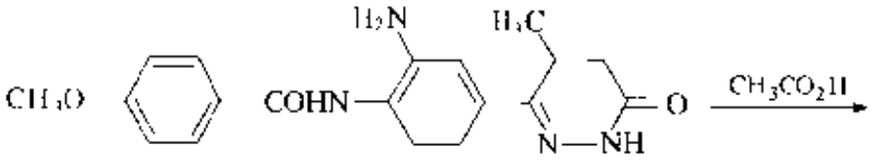
(Ⅵ)，收率 92.3%。

化合物(Ⅵ)、对甲氧基苯甲酰氯和无水吡啶，40～50℃反应。倾入冷水中，滤集固体，干燥，然后和丙酮搅拌回流，冷至室温，过滤，干燥，得化合物(Ⅶ)，收率 51.4%。

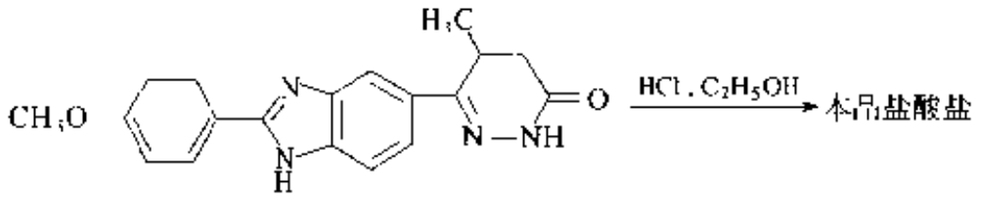
化合物(Ⅶ)、10%钯-炭和 95%乙醇，在 0.49MPa 的氢压下，振荡搅拌。过滤得化合物(Ⅷ)和钯-炭的混合物，可直接用于下步反应。母液回收的产物用丙酮-二甲基甲酰胺重结晶，可得化合物(Ⅷ)。

化合物(Ⅷ)和钯-炭的混合物在冰醋酸中，回流。冷至室温，过滤。滤液加冰水，用 25%氢氧化钠中和。滤集固体，干燥，用硅胶 G 柱层析，得匹莫苯，熔点 175～178℃，收率 68.7%[以化合物(Ⅷ)计]。往匹莫苯中滴加氯化氢饱和的乙醇，搅拌。滤集固体，干燥，得盐酸匹莫苯，收率 79.4%，熔点＞300℃。





(Ⅵ)

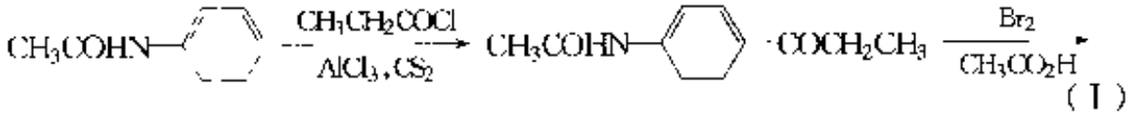


方法 2：乙酰苯胺、丙酰氯和三氯化铝在二硫化碳中反应，得化合物(Ⅰ)，收率 76%。

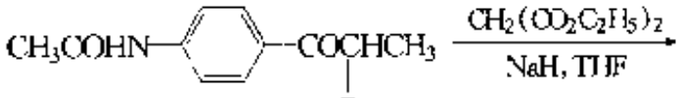
化合物(Ⅰ)、冰醋酸和溴反应，粗品经硅胶 G 柱层析，得化合物(Ⅱ)，收率 74%。

在冰浴搅拌下，往氢化钠的四氢呋喃中，缓慢滴加丙二酸二乙酯，反应。把该反应液加到化合物(Ⅱ)的四氢呋喃溶液中，室温搅拌。用 2mol/L 盐酸酸化至 pH=1，加入乙醚。分出有机层，水层用乙醚萃取 3 次。合并有机层，用饱和碳酸氢钠、氯化钠水溶液洗至中性，干燥。蒸出乙醚，用硅胶 G 柱层析，得化合物(Ⅲ)，收率 89.4%。

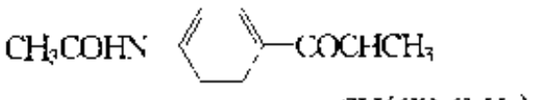
化合物(Ⅲ)经混酸硝化，粗品经硅胶 G 柱层析，得化合物(Ⅳ)，收率 89%。



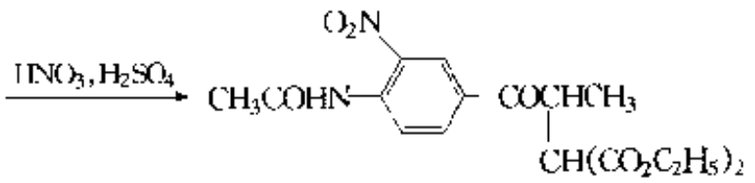
(Ⅰ)



(Ⅱ)

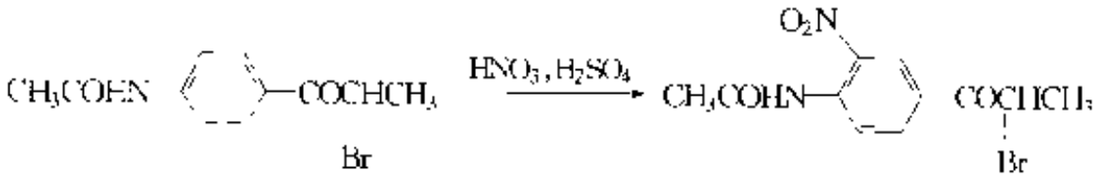


(Ⅲ)

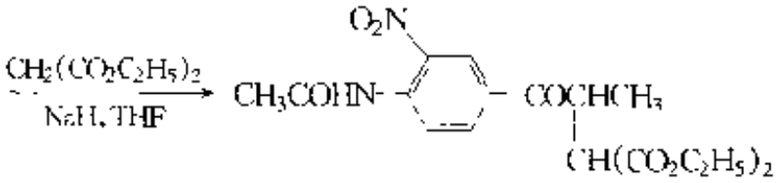


(Ⅳ)

化合物(Ⅱ)先经混酸硝化，再和丙二酸二乙酯反应，同样得化合物(Ⅳ)，二步收率 68.8%。



（Ⅱ）



（Ⅳ）

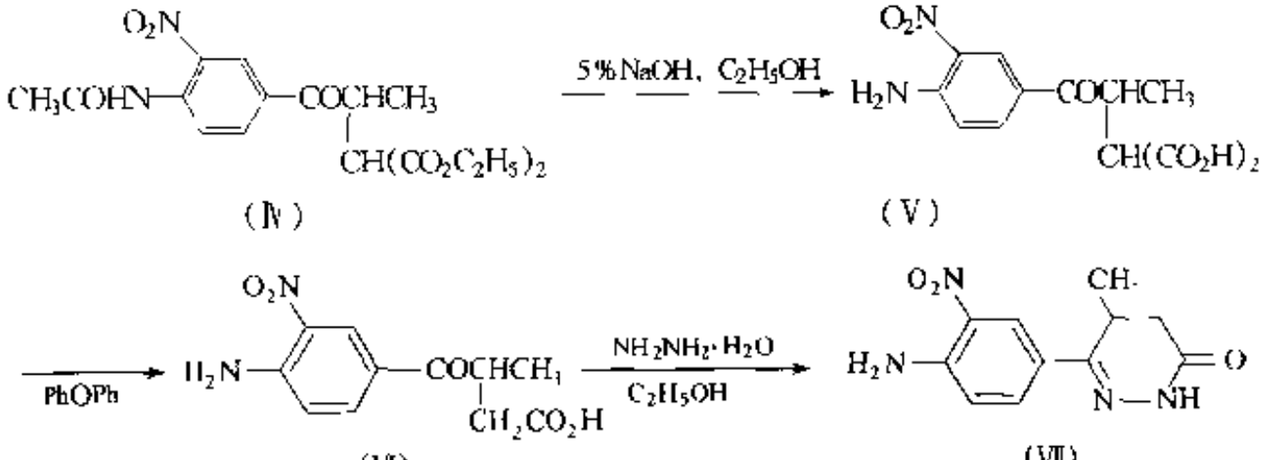
化合物（Ⅳ）溶于乙醇，加入5%氢氧化钠，70～80℃搅拌，用3mol/L盐酸酸化至pH=1，70～80℃再搅拌。冷至室温，加入乙酸乙酯。分出有机层，水层用乙酸乙酯提取3次。合并有机层，干燥。蒸出溶剂，用硅胶G柱层析，得化合物（Ⅴ），收率85%。

化合物（Ⅴ）溶于二苯醚，在160～170℃搅拌至无二氧化碳气泡放出。冷却，滤集固体，用少量石油醚洗，干燥得化合物（Ⅵ），收率82%。

化合物(Ⅵ)、无水乙醇和85%水合肼回流反应，得化合物(Ⅶ)，收率92%。

化合物（Ⅶ）溶于无水乙醇，在5%钯-炭存在下，用85%水合肼在70～80℃还原后，再经硅胶G柱层析，得化合物（Ⅷ），收率88%。

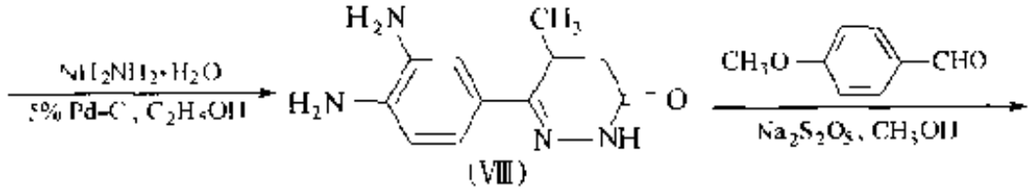
在偏重亚硫酸钠、水和甲醇中，化合物（Ⅷ）和对甲氧基苯甲醛在25～60℃缩合，粗品经硅胶G柱层析，得匹莫苯，收率92%，熔点240～241℃（分解）（该熔点和方法1中匹莫苯的熔点有很大出入）。匹莫苯再和盐酸-乙醇饱和溶液反应，得盐酸匹莫苯，收率80%，熔点>310℃（分解）。



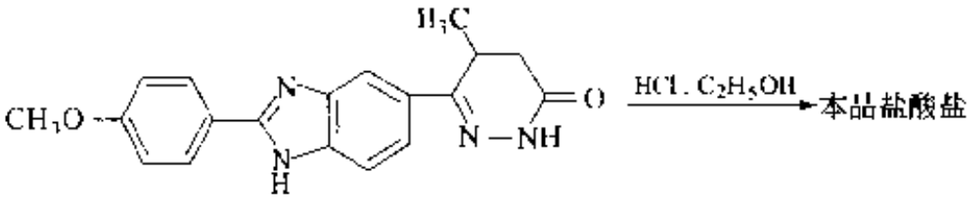
（Ⅳ）　　（Ⅴ）



（Ⅵ）　　（Ⅶ）



（Ⅷ）




**用途**　强心药．有较强的正性肌力和较强的血管扩张作用及血小板聚集作用。用于慢性和急性心衰的治疗。

**生产厂家**　日本 1994 年批准上市．

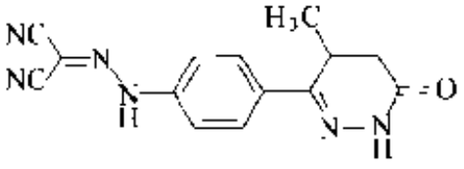
**参考资料**　[1] 朴日阳,段永熙,唐容复．新型强心药物 Pimobendan 的合成研究．中国药物化学杂志,1994,4(1):41～45; [2] 王恩思,沈家聪．新型强心药物匹莫苯的合成．中国药物化学杂志,1997,7(3):185～190

## 08115　左西孟旦　Levosimendan　[141505-33-1]

**其它名称**　学名：(*R*)-2-[[4-(1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-哒嗪基)苯基]亚肼基]丙二腈；(*R*)-2-[[4-(1,4,5,6-Tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono]propanedinitrile

别名：Sirndax

**结构式**



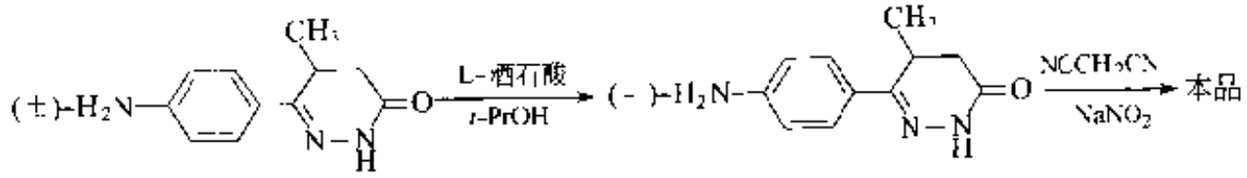

**分子式**　$C_{14}H_{12}N_6O$

**相对分子质量**　280.28

**性状**　熔点 210～214℃，$[\alpha]_D^{25} = -566°$（THF-甲醇，1:1）。

**制法**　在加热下，将(±)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮(203g,1mol)溶于 40ml 异丙醇。然后缓慢加入 L-酒石酸（300g，2mol），在加热下搅拌至溶液澄清。在搅拌下缓慢冷却至室温，并在 20℃搅拌过夜。过滤收集固体，并将其溶于水中，在搅拌下加入碳酸钾溶液（190g $K_2CO_3$ 溶于 0.75ml 水）。过滤收集固体，水洗，干燥。在加热下将得到的 104.6g 固体溶于二氧六环，任其冷却至室温。过滤除去 74.6g 的消旋体，滤液减压浓缩至干，得 23.8g 结晶性固体的(－)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮，纯度 99.5%，熔点 207～210℃，收率 59.2%。

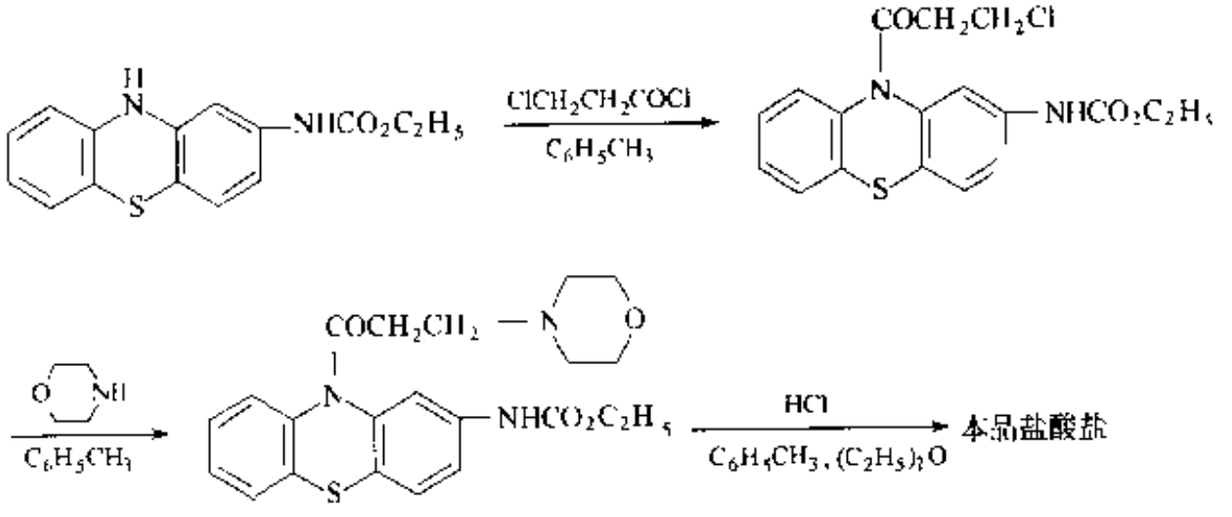
将(－)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮和浓盐酸溶于水中，在搅拌和 0～5℃下加入亚硝酸钠，10min 后再加入丙二腈的水溶液，在室温搅拌 1.5h。用乙酸钠将 pH 值调至 6.0，过滤收集固体，用水和乙醇洗，得左西孟旦，熔点 210～214℃，收率 97%。



**制法**　往 10g（0.035mol）吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯溶于 30ml 无水甲苯的溶液中，滴加 5.3g（0.042mol）3-氯丙酰氯，在 110～120℃回流 4h，加入活性炭进行热过滤，然后冷却至室温。过滤析出的沉淀，得 10.2g 10-(3-氯丙酰基)吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯，收率 77.5%，熔点 169～170℃。

10.2g 上面得到的酯化合物溶于 50ml 甲苯，加入 4.72g 吗啉，在 110～120℃回流 3h，过滤除去沉淀出的吗啉盐酸盐，滤液用水洗，以除去过剩的吗啉，然后用稀盐酸酸化至 pH 值为 3。分出酸性水层，用活性炭处理后，再碱化至 pH 值为 8～9。即得莫雷西嗪，熔点 156～157℃。

上面得到的莫雷西嗪用甲苯萃取，萃取液用无水硫酸镁干燥。往该无水甲苯溶液中，加入氯化氢的无水乙醚溶液，直至盐酸莫瑞西嗪完全沉淀出来。该沉淀用二氯甲烷重结晶，得 9.35g 盐酸莫雷西嗪，收率 76.2%，熔点 189℃（分解）。




**用途**　吩噻嗪衍生物，钠通道阻滞剂，并有局麻活性。抗心律失常药。用于心绞痛、高血压及冠心病等患者的心律失常。

**生产厂家**　美国 Du Pont 公司开发，1990 年上市。辽宁东北第六制药厂。

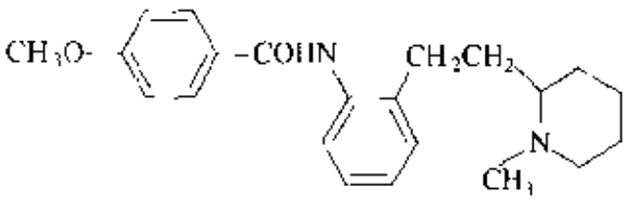
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6351; [2] Gritsenko A N, Vikhlyaev J I, Zhuravlev S V, et al. Ethyl 10-(β-morpholylpropionyl)-phenthiazine-2-carbamate hydrochloride. US 3740395, 1973-06-19; [3] Gritsenko A N, Vikhlyaev J I, Zhuravlev S V, et al. Antiarhythmic pharmaceutical preparation containing ethyl 10-(β-morpholylpropionyl)phenthiazine-2-carbamate hydrochloride. US 3864487, 1975-02-04

## 08212　恩卡尼　Encainide　[66778-36-7]

**其它名称**　学名：(±)-4-甲氧基-*N*-[2-[2-(1-甲基-2-哌啶基)乙基]苯基]苯甲酰胺；(±)-4-Methoxy-*N*-[2-[2-(1-methyl-2-piperidinyl)ethyl]phenyl]benzamide

别名：恩卡胺；哌乙苯醚；英卡胺；MJ-9067；Enkaid；Enkade

**结构式**



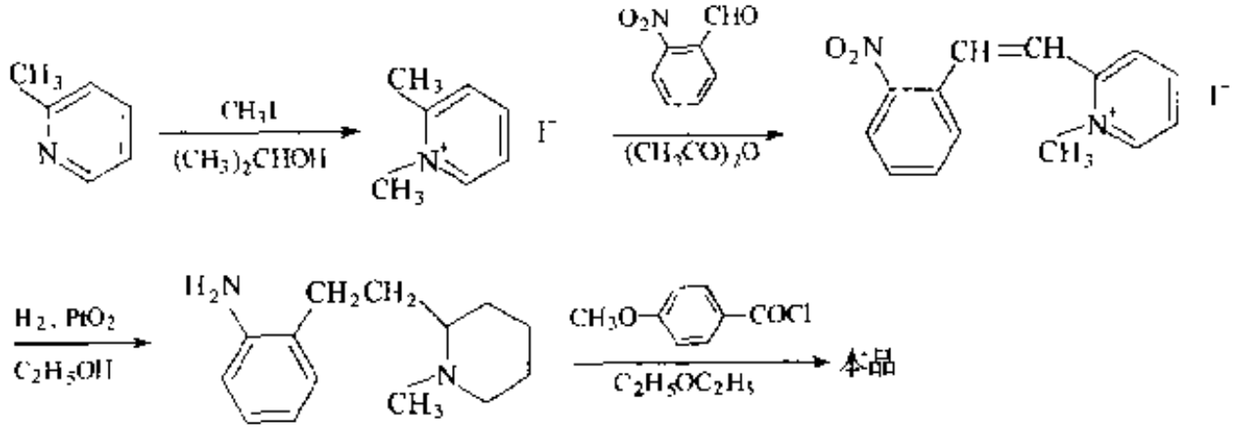
**分子式**　$C_{22}H_{28}N_2O_2$

**相对分子质量**　352.48

**性状**　浅黄色结晶。溶于乙醚，不溶于饱和食盐水。

盐酸恩卡尼(Encainide Hydrochloride)：$C_{22}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$。[66794-74-9]。白色结晶，熔点 131.5～132.5℃。易溶于水，微溶于醇，不溶于乙醚或戊烷。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，狗(mg/kg)：86，43 口服；16，17 静脉注射。

**制法**　2-甲基吡啶和碘甲烷溶于异丙醇中，于 60～65℃ 反应。冷却，过滤，滤饼用异丙醇洗，乙醇重结晶，得 *N* 烷基化产物。将其和邻硝基苯甲醛溶于乙酸酐中，回流。冷却，过滤，用少量丙酮洗涤，干燥得固体产物。该产物溶于乙醇中，在氧化铂存在下，常温常压通氢反应。滤去催化剂，蒸除乙醇，溶于水，并用氢氧化钠溶液调至碱性，用乙醚萃取。该乙醚溶液在搅拌下滴加过量 10% 的对甲氧基苯甲酰氯，室温搅拌。倾去乙醚，往剩余物中加入氯氧化钠水溶液，并用乙醚萃取。萃取液经洗涤，干燥，蒸干后得浅黄色固体，可用异丙醇重结晶，即为恩卡尼。



**用途**　为 Ⅰc 类抗心律失常药，并有一定的麻醉作用。用于室性心动过速、心室颤动、室性早搏、预激综合征等。

**生产厂家**　美国 Bristol Myers 公司开发，1987 年上市。

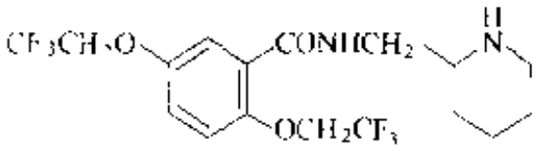
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：3609；[2] 田桂玲，何春玲，朱衡，李良助．恩卡胺的合成．中国医药工业杂志，1991，22(12)：533～535

## 08213　氟卡尼　Flecainide　[54143-55-4]

**其它名称**　学名：*N*-(2-哌啶基甲基)-2，5-双(2，2，2-三氟乙氧基)苯甲酰胺；*N*-(2-Piperidinylmethyl)-2，5-bis(2，2，2-trifluoroethoxy)benzamide

别名：氟卡胺；氟卡安；R-818；Almarytm；Apocard；Ecrinal；Tambocor

**结构式**



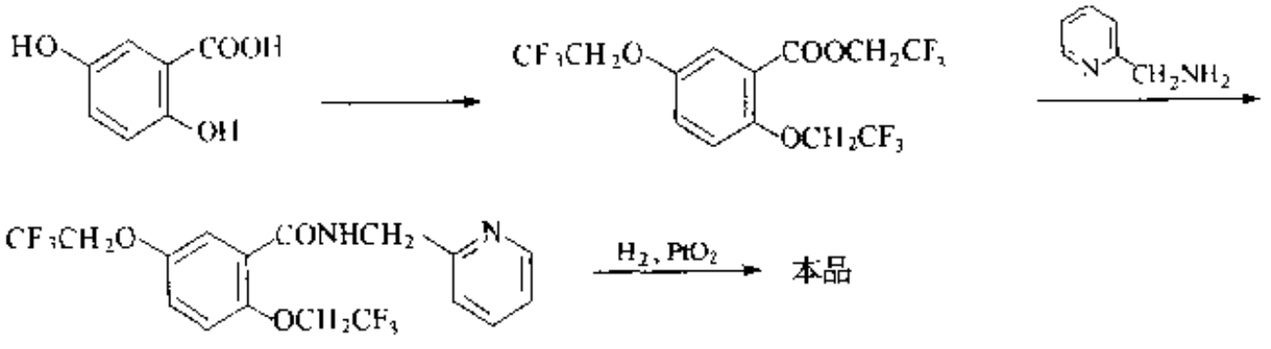
**分子式**　$C_{17}H_{20}F_6N_2O_3$

**相对分子质量**　414.35

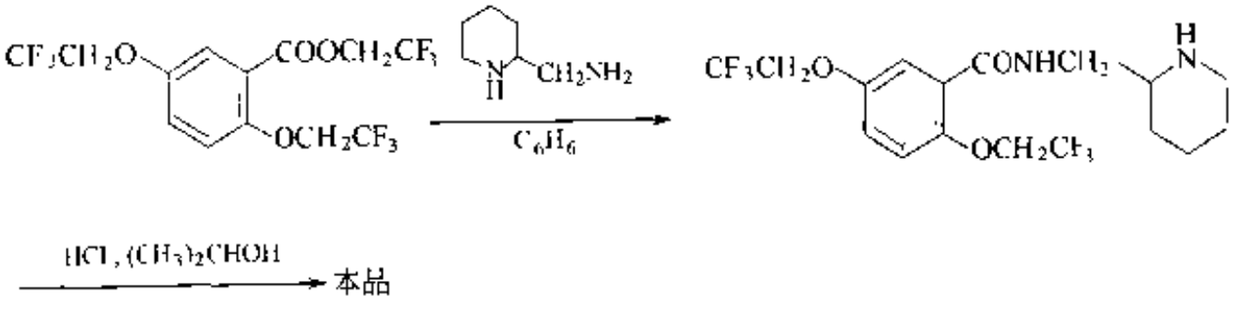
**性状**　UV最大吸收（乙醇）：205，230，300nm（$E^{1\%}_{1cm}$ 521，219，59）。

单乙酸氟卡尼（Flecainide Monoacetate）：$C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$，[54143-56-5]。从异丙醇-异丙醚得白色颗粒状结晶，熔点 145～147℃。37℃的溶解度（mg/ml）：水 48.4，乙醇 300。

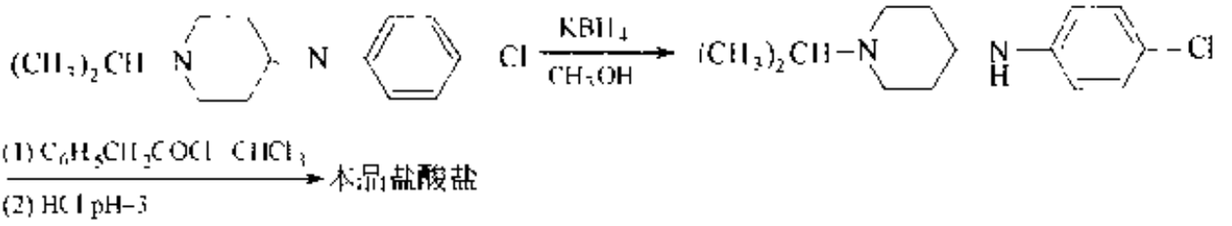
**制法**　方法 1：以2,5-二羟基苯甲酸为原料，经三氟乙基化后，对 2-氨甲基吡啶进行酰化得酰胺，最后在氧化铂存在下氢化得氟卡尼。



方法 2：在氮气保护下，25min 内，往28.4g(0.249mol)2-氨甲基哌啶中滴加 10.0g(0.0249 mol)2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸-2,2,2-三氟乙酯。3h 后，往该粘稠的反应液中，加入 50ml 苯，在 45℃下继续搅拌 40h。减压加热浓缩，以除去挥发性的组分。剩余物在冷却后固化，进行水蒸气蒸馏以进一步纯化，过滤，并用二氯甲烷萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，在搅拌下往滤液中加入 4ml 8.4mol/L 氯化氢的异丙醇溶液。搅拌 2h 后，冷却至 0℃，过滤收集粗产品，用乙醚洗，真空干燥。然后活性炭脱色，用等量的异丙醇和甲醇重结晶，得盐酸氟卡尼，熔点 228～229℃。



**用途**　新型、广谱、高效抗心律失常药。用于多种心律失常的防治，如室上性心动过速、心房颤动、单源性及多源性室性过早搏动综合征及其它抗心律失常药无效的病例。可作首选药物。



用途　抗心律失常药，兼有局麻作用。用于室性心律失常，室性早搏、复发性室心动过速，也用于心房性早搏、室上性心动过速、顽固性心律失常。

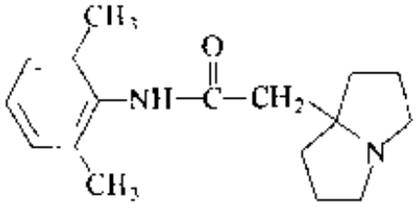
参考资料　[1] Merck Index 12th:5610; [2] 孔宋祖,谢永新．抗心律失常药劳卡胺的合成．中国医药工业杂志,1990,21(2):53 - 55

## 08215　吡西卡尼　Pilsicainide　[88069-67-4]

其它名称　学名：N-(2,6-二甲基苯基)四氢-1*H*-双稠吡咯-7*a*(5*H*)-乙酰胺；N-(2,6-Dimethylphenyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-7*a*(5*H*)-acetamide

别名：皮斯卡胺；SUN-1165；Sunrhythm

结构式

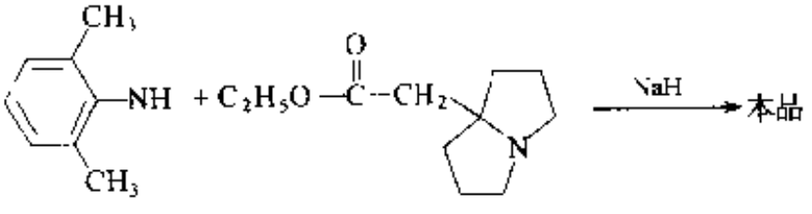


分子式　$C_{17}H_{24}N_2O$

相对分子质量　272.39

性状　盐酸吡西卡尼（Pilsicainide Hydrochloride）：$C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$。[88069-49-2]。从乙醇-乙醚结晶，无臭，味苦，熔点 212～214℃。极易溶于冰醋酸，易溶于甲醇、乙醇或水。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：410 皮下注射。

制法　四氢双稠吡咯乙酸乙酯和2,6-二甲基苯胺在氢化钠作用下，在二氧六环中于 100℃ 加热缩合，可得吡西卡尼。也可将四氢双稠吡咯乙酸乙酯水解，再氯化成四氢双稠吡咯乙酰氯，然后和2,6-二甲基苯胺缩合。



用途　Ic类抗心律失常药，适用于其它抗心律失常药无效或不能耐受的室性心动过速的患者的治疗。

生产厂家　日本三得利公司（Suntory Ltd.）开发，日本 Daiichi Pharm. Co., Ltd. 于 1991 年上市。

参考资料　[1] Merck Index 12th: 7581; [2] Miyano S, Sunoto K, Morita M, et al.8-(Substituted *N*-phenylcarboxamidomethyl) pyrrolizidines and use thereof as antiarrhythmics. US

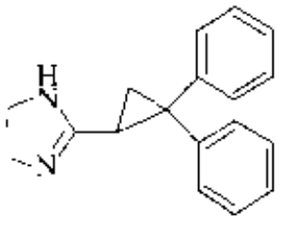
4564624, 1986-01-14; [3] Satoh F, Shima K and Ishihara T. Pyrrolizidine derivative and pharmaceutical composition thereof. US 4751232, 1988-06-14

## 08216 西苯唑啉 Cibenzoline [53267-01-9]

**其它名称** 学名：2-(2,2-二苯基环丙基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑；2-(2,2-Diphenylcyclopropyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

别名：Cifenline；Ro-22-7796；UP-33-901；Cibenol；Cipralan；Exacor

**结构式**



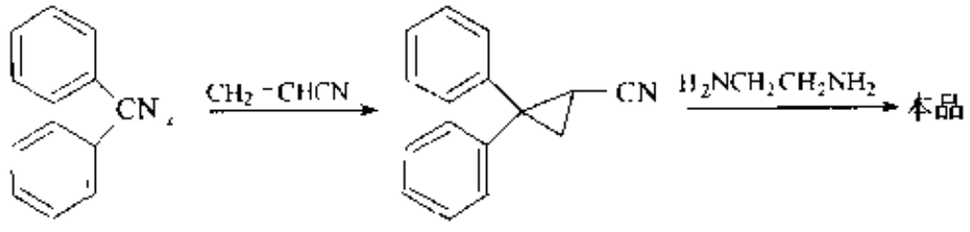
**分子式** $C_{18}H_{18}N_2$

**相对分子质量** 262.35

**性状** 从石油醚结晶，熔点 103～104℃。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠(mg/kg)：64 静脉注射。

琥珀酸西苯唑啉 (Cibenzoline Succinate)：$C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$。[10067-32-8]。从乙醇-乙醚结晶，熔点 165℃

**制法** 二苯基重氮甲烷和丙烯腈反应，环合形成三元环，再和乙二胺环合，得西苯唑啉。




**用途** 第一类抗心律失常药，通过抑制心肌细胞 $Na^+$ 内流而产生抗心率失常作用，且能延长动作电位持续时间，还可以减少 $Ca^{2+}$ 内流，有第三和第四类的特性。用于减轻和预防室性和室上性期外收缩，预防阵发性室上性心动过速的发作，在心房颤动和扑动恢复后维持窦性节律。

**生产厂家** 法国 Upsa 药厂开发，1985 年上市。

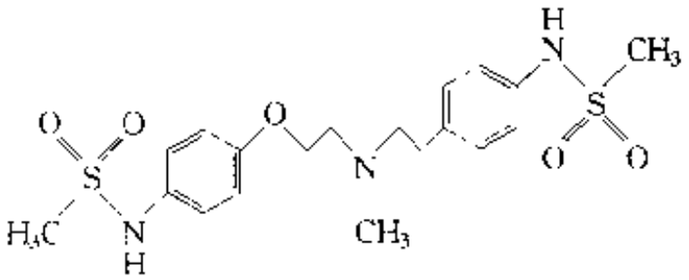
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 2330; [2] Cognacq J C. 1-(2-$\Delta^2$-Imidazolinyl)-2,2-diarylcyclopropanes and process. US 3903104, 1975-09-02

## 08217 多非利特 Dofetilide [115256-11-6]

**其它名称** 学名：*N*-[4-[2-[甲基[2-[4-[(甲磺酰基)氨基]苯氧基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲磺酰胺；*N*-[4-[2-[Methyl[2-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy]ethyl]amino]ethyl]phenyl]methanesulfonamide

别名：Tikosyn；UK-68798

**结构式**



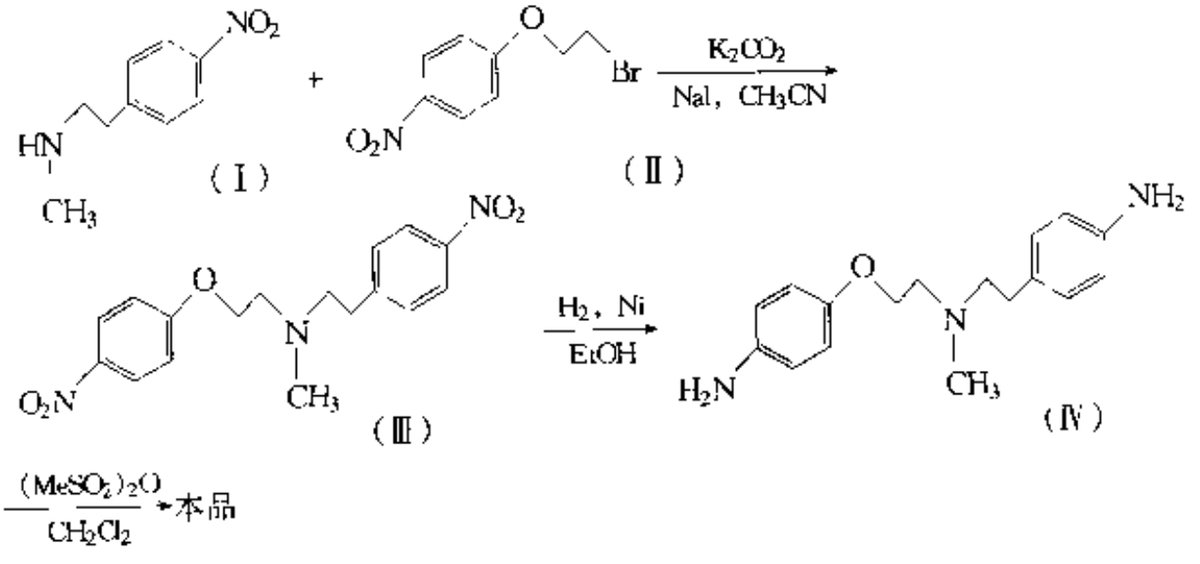
**分子式**　$C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$　　**相对分子质量**　441.57

**性状**　从乙酸乙酯-甲醇（10:1）结晶，熔点 147～149℃；从己烷-乙酸乙酯结晶，熔点 151～152℃；也有报道为白色结晶性固体，熔点 161℃。pKa 7.0，9.0，9.6。分配系数（pH=7.4）：0.96。

**制法**　1.5g（8mmol）*N*-甲基-4-硝基苯乙胺（Ⅰ）和 1.55g（7.7mmol）2-［4-硝基苯氧基］乙溴（Ⅱ）溶于 50ml 乙腈，加入 1.25g 碳酸钾和 1.2g 碘化钠，搅拌回流 72h。浓缩至干，剩余的油性固体在 100ml 2mol/L 碳酸氢钠水溶液和 100ml 乙酸乙酯之间进行分配。水层再用 50ml 乙酸乙酯提取 2 次，乙酸乙酯层合并，用饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。再用乙醇结晶，得到 1.7g 化合物（Ⅲ），收率 64%，熔点 74℃。

化合物（Ⅲ）（1.5g，4.5mmol）溶于 100ml 乙醇，在 Raney 镍催化，0.303MPa 的氢压下，于室温搅拌 16h。过滤，滤液浓缩至干。剩余的油状物再溶于乙醚，过滤，浓缩。再用 1:1 的乙酸乙酯-石油醚（60～80℃）混合液重结晶，得到 0.90g 化合物（Ⅳ），收率 72%，熔点 73～74℃。

化合物（Ⅳ）（0.75g，2.6mmol）和甲磺酸酐（1.0g，4mmol）溶于 50ml 干燥二氯甲烷，在室温下搅拌过夜。浓缩，剩余油状物在 50ml 2mol/L 碳酸氢钠水溶液和 50ml 乙酸乙酯之间进行分配。水层再用乙酸乙酯（2×25ml）提取，乙酸乙酯层合并，用无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。剩余的固体用乙酸乙酯-甲醇（10:1）结晶，得 0.6g 多非利特，收率 51%，熔点 147～149℃。



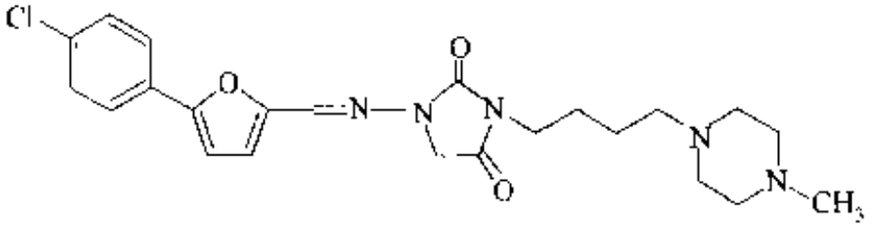
N-aminoalkylene alkyl and aryl sulfonamides. US 5155268, 1992-10-13

## 08219　阿兹米利　Azimilide　[149908-53-2]

**其它名称**　学名：1-[[[5-(4-氯苯基)-2-呋喃基]亚甲基]氨基]-3-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)丁基]-2,4-咪唑啉二酮；1-[[[5-(4-Chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione

别名：NE-10064

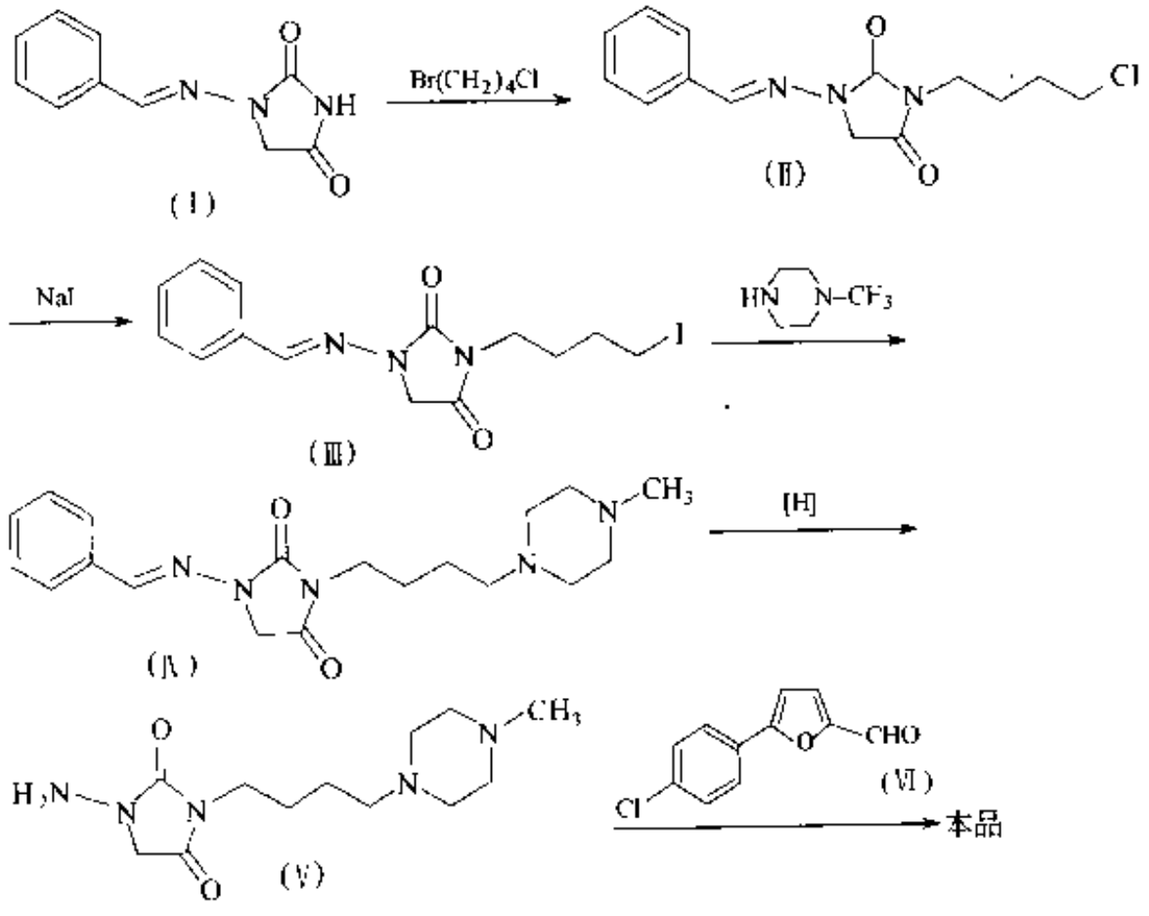
**结构式**



**分子式**　$C_{23}H_{28}ClN_5O_3$　　**相对分子质量**　457.96

**性状**　二盐酸阿兹米利（Azimilide Dihydrochloride）：$C_{23}H_{28}ClN_5O_3 \cdot 2HCl$。[149888-94-8]，从乙醇-水结晶。

**制法**　化合物（Ⅰ）和1-溴-4-氯丁烷反应，生成物（Ⅱ）再用碘化钠转化为碘代物（Ⅲ），再和1-甲基哌嗪反应，得到化合物（Ⅳ）。然后氢化还原为胺（Ⅴ），再和化合物（Ⅵ）形成Schiff碱而得产物。产物以二盐酸盐的形式得到。



**用途**　第Ⅲ类抗心律失常药。钾通道阻滞剂。

**生产厂家**　Procter & Gamble, Cincinnati, Ohio 开发。

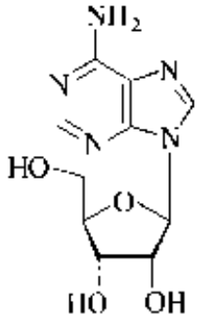
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 943; [2] Pelosi S S, Yu C N and Calcagno M A. Novel 4-oxocyclic ureas useful as antiarrhythmic and antifibrilatory agents. WO 9304061, 1993-03-04

## 08220　腺苷　Adenosine　[58-61-7]

**其它名称**　学名:6-氨基-9-β-D-呋喃核糖基-9*H*-嘌呤;6-Amino-9-β-D-ribofuranosyl-9*H*-purine

别名：腺苷;腺嘌呤核苷；腺尿环核苷；腺呤配糖；Adenine Riboside; Adenocard; Adenocor; Adenoscan

**结构式**



**分子式**　$C_{10}H_{13}N_5O_4$

**相对分子质量**　267.24

**性状**　从水结晶,熔点 234～235℃。$[\alpha]_D^{11}$ -61.7°(*C* =0.706,水);$[\alpha]_D^{9}$ -58.2°(*C* =0.658,水)。几不溶于醇。

**用途**　抗心律失常药,可使阵发性室上性心动过速转为窦性心律。用于和房室有关的室上心律失常。

**生产厂家**　美国 Medco 公司开发,1989 年上市。中科院上海生化所东风生化试剂厂,上海试剂二厂。

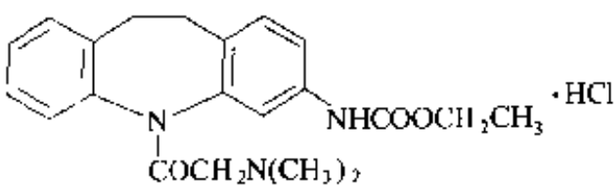
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 152; [2] Nakayama K. Process for procucing adenosine triphosphate and adenosine diphosphate. US 3769165, 1973-10-30

## 08221　盐酸替拉西秦　Tiracizine Hydrochloride　[78816-67-8]

**其它名称**　学名：[5-[(二甲氨基)乙酰基]-10,11-二氢-5*H*-二苯并[*b*,*f*]氮杂䓬-3-基]氨基甲酸乙酯单盐酸盐;[5-[(dimethylamino)acetyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b*,*f*]azepin-3-yl]cabamic acid ethyl ester monohydrochloride

别名：盐酸替拉西嗪

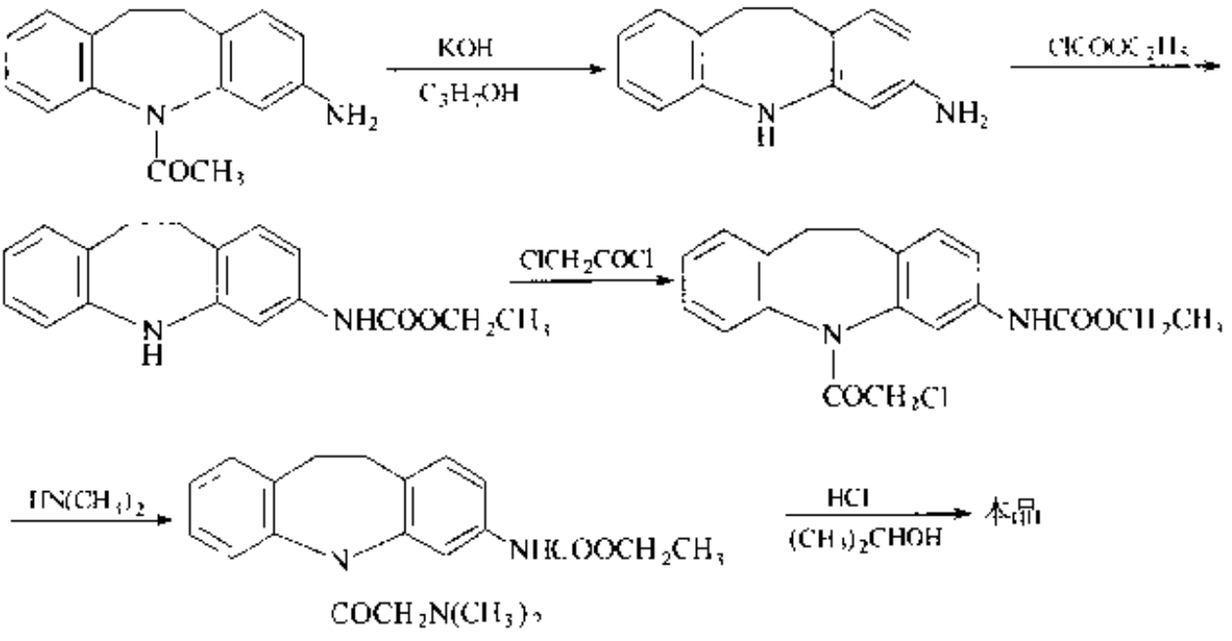
**结构式**



**分子式**　$C_{21}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$

**相对分子质量**　403.90

**制法**　以3-氨基-5-乙酰基氮杂䓬为原料，经水解脱去乙酰基后，用氯甲酸乙酯对侧链氨基进行酰化，再用氯乙酰氯对环上胺基进行氯乙酰化，最后和二甲胺缩合后，在异丙醇中酸化得产品。




**用途**　抗心律失常药。

**参考资料**　[1] 顾来仪节译．抗心律失常药 Tiracizine Hydrochloride. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993，14(1)：46～47；[2] Wunderlich H, Stark A, Zenker L, et al. Verfahren zur Herstellung von 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-6*H*-dibenz[*b*,*f*]azepin. DD 258224, 1988-07-13

## 第三节　抗心绞痛药

心绞痛是冠心病的常见症状。抗心绞痛药，也称抗心肌缺血药，其主要作用是通过减少心肌耗氧量而产生疗效。抗心绞痛药包括硝酸酯及亚硝酸酯类、β-受体阻断药和钙拮抗剂等。

硝酸酯及亚硝酸酯类药物是应用最广的抗心绞痛药物，此类药物也有扩张血管的作用。β-受体阻断药能阻滞过多的儿茶酚胺兴奋β-受体，减慢心率，减弱收缩力，从而减少耗氧量，缓解心绞痛。

钙拮抗剂，也称钙离子拮抗剂、钙通道拮抗剂、钙慢通道阻滞剂、钙进入阻滞剂。钙拮抗剂能降低收缩系统细胞膜的通透性，阻滞 $Ca^{2+}$ 进入细胞内，从而使心肌或血管平滑肌收缩力减弱，心率减慢，心输出量减少，同时血管松弛，外围血管阻力降低，血压下降，因而减少心肌的做功量和耗氧量。钙拮抗剂是一类新的治疗缺血性心脏病的药物，除抗心绞痛外，还有抗心律失常和抗高血压的作

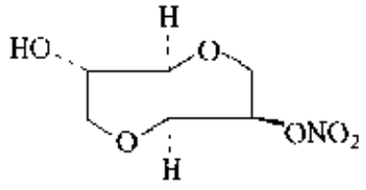
用。按化学结构分类，此类药物可分为维拉帕米类、二氢吡啶类、地尔硫䓬类及其它类型。

## 08304　单硝酸异山梨酯　Isosorbide-5-mononitrate　[16051-77-7]

**其它名称**　学名：1,4:3,6-二脱水-D-山梨糖醇-5-单硝酸酯；1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol-5-mononitrate

别名：单硝梨醇；5-单硝酸脱水山梨醇酯；异山梨醇-5-单硝酸酯；安心脉；Corangin；Elan；Elantan；Imdur；Coronu；Ismo；Isomonat；Monicor；Monit；Mono-Cedocard；Monoclair；Monosorb；Olicard；Pentacard

**结构式**

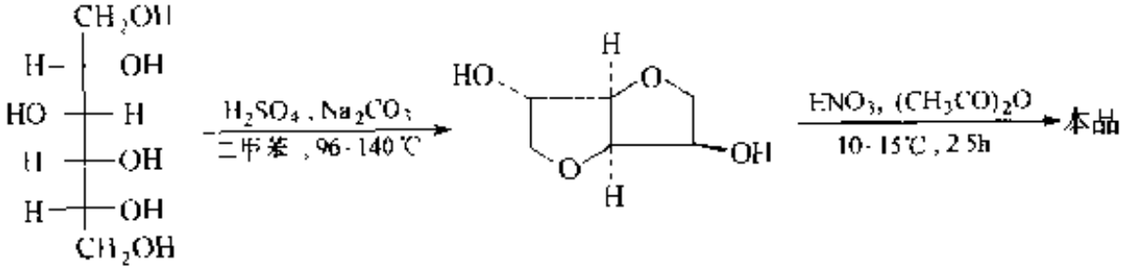


**分子式**　$C_6H_9NO_6$

**相对分子质量**　191.14

**性状**　熔点 52～53℃。

**制法**　以山梨醇为原料，经脱水环合生成脱水山梨醇，再和硝酸及乙酐于 10～15℃反应 2.5h，即得单硝酸异山梨醇酯。




**用途**　为硝酸异山梨酯的活性代谢产物。口服不受肝代谢效应的影响，以原形药物进入全身循环。长效，半衰期长达 5h 左右，生物利用度高。临床用于心绞痛的预防和治疗。

**生产厂家**　1982 年在德国首次上市。辽宁齐齐哈尔恒瑞制药厂。

**参考资料**　Merck Index 12th: 5245

## 08305　尼群地平　Nitrendipine　[39562-70-4]

**其它名称**　学名：2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸甲乙酯；2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl ethyl ester

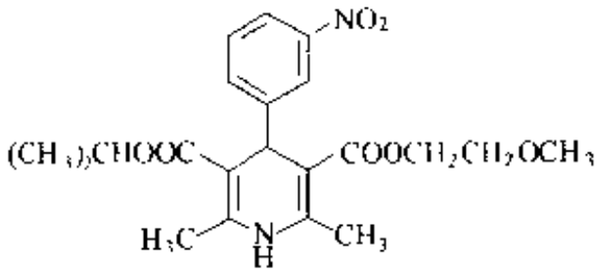
别名：硝苯甲乙吡啶；硝苯乙吡啶；Bay e 5009；Bayotensin；Bay-press；Bylotensin；Deiten；Nidrel

## 08306　尼莫地平　Nimodipine　[66085-59-4]

**其它名称**　学名：2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸 2-甲氧基乙酯 1-甲基乙酯；2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid 2-methoxyethyl 1-methylethyl ester

别名：硝苯甲氧乙基异丙啶；利谋迪平；BAY e 9736；Nimotop；Admon；Periplum

**结构式**



**分子式**　$C_{21}H_{26}N_2O_7$

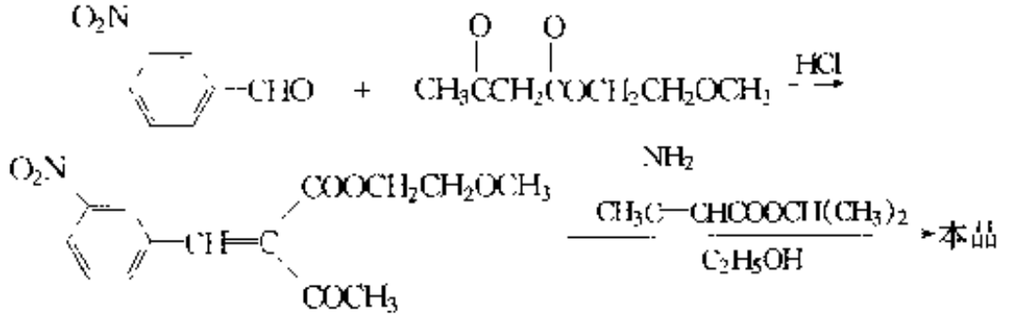
**相对分子质量**　418.45

**性状**　淡黄色结晶性粉末，无臭无味。溶于乙醇或丙酮，不溶于水。熔点 124～128℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠(mg/kg)：3562，6599 口服；33，16 静脉注射。

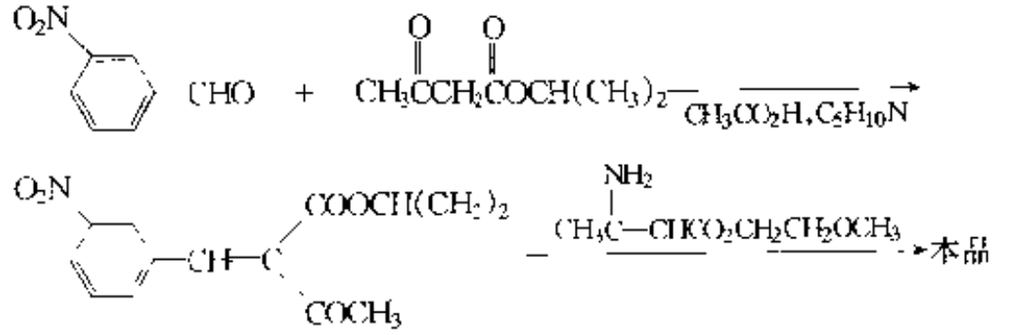
(+)-构型：$[\alpha]_D^{20}$ +7.9°(C =0.439，二氧六环)。

(−)-构型：$[\alpha]_D^{20}$ −7.93°(C −0.374，二氧六环)。

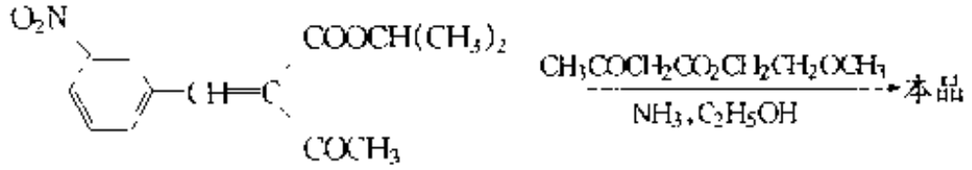
**制法**　方法 1：间硝基苯甲醛先和乙酰乙酸甲氧基乙酯在盐酸或浓硫酸催化下缩合，得到的产物再和 3-氨基丁烯酸异丙酯在无水乙醇中加热环合，即可得尼莫地平。



方法 2：间硝基苯甲醛也可先和乙酰乙酸异丙酯于室温下搅拌溶解，加入冰醋酸和哌啶，在 40～50℃搅拌至固化(约 6～7h)。在 40～50℃静置保温 4h 后，加入 95%乙醇，加热回流至固体溶解。冷到 0～5℃，过滤析出的结晶，干燥，得 2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丙酯，收率 90.6%。然后和 3-氨基丁烯酸2-甲氧基乙酯反应，粗品用乙醇重结晶，得尼莫地平，收率 84%，熔点 125～126℃。



第二步也可如下进行：3.8g 2-(3-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丙酯、8g 乙酰乙酸 2-甲氧基乙酯和 6ml 浓氨水在 80ml 乙醇中，加热回流 8h。产物用石油醚-乙酸乙酯重结晶，即得尼莫地平，收率 49%，熔点 125℃。



**用途**　钙通道拮抗剂，具有抗缺血和抗血管收缩的作用。为脑血管扩张和脑功能改善药。用于缺血性脑血管病、轻中度高血压、偏头痛、脑血管痉挛、突发性耳聋等。

**生产厂家**　德国 Bayer 公司开发，1985 年上市。天津中央制药厂，浙江临海市华海合成化工厂，山东新华制药厂，浙江椒江东港企业公司。

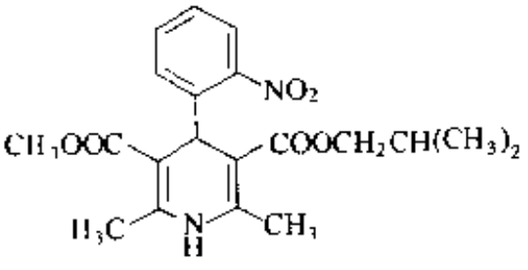
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:6643；[2] 陈新，高亚平，黄文龙，郭晓东．钙拮抗剂尼莫地平的合成．中国医药工业杂志，1989，20(2)：52～53；[3] 鲍春和，陈子明，杜卡民．尼莫地平合成工艺的改进．中国医药工业杂志，1996，27(7)：295～296

## 08307　尼索地平　Nisoldipine　[63675-72-9]

**其它名称**　学名：2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸甲酯 2-甲基丙酯；2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 2-methylpropyl ester

别名：硝苯异丙啶；Bay k 5552；Baymycard；Norvasc；Syscor；Zadipina

**结构式**

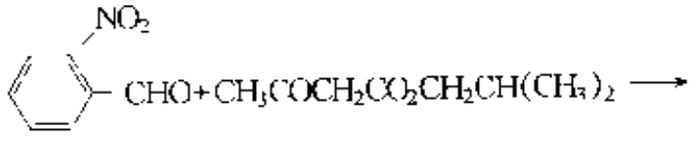


**分子式**　$C_{20}H_{24}N_2O_6$

**相对分子质量**　388.42

**性状**　黄色至淡黄色粉末，无臭无味。熔点 151～152℃（乙醇）。

**制法**　邻硝基苯甲醛先和乙酰乙酸异丁酯反应，得 2-(2-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丁酯。然后 14.6g (50mmol) 2-(2-硝基苯亚甲基)乙酰乙酸异丁酯和 5.8g (50mmol) 3-氨基丁烯酸甲酯在 80ml 乙醇中，加热回流 20h。冷却后，减压蒸去溶剂。油状的剩余物和少量的乙醇混合，放置少许即完全析出结晶，过滤，再用乙醇重结晶，得 15.2g 尼索地平，收率 78%，熔点 151～152℃。



**用途** 钙离子拮抗剂。用于轻度、中度或严重高血压、心力衰竭及缺血性心脏病。

**生产厂家** 瑞典 Astra 公司开发，1988 年上市；北京协和制药二厂。

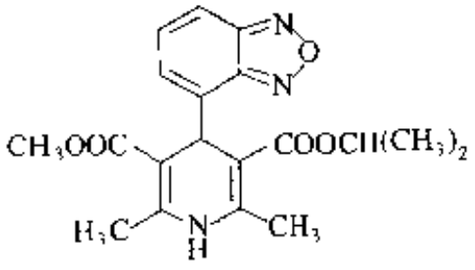
**参考资料** [1] Merck Index 12th:3991; [2] Berntsson P B, Carlsson S A I, Gaarder J Q, et al. New 2,6-dimethyl-4-2,3-disubstituted phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid-3,5-asymmetric diesters having hypotensive properties, as well as process for their preparation and pharmaceutical preparations containing same. EP 7293, 1980-01-23; [3] Berntsson P B, Carlsson S A I and Ljung B R. Novel dihydropyridines. EP 95451, 1983-11-30

## 08309 伊拉地平 Isradipine [75695-93-1]

**其它名称** 学名：4-(4-苯并呋咱基)-2,6-二甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸甲酯1-甲基乙酯；4-(4-Benzofurazanyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 1-methylethyl ester

别名：依拉地平；Isrodipine；PN-200-110；Clivoten；DynaCirc；Dynacrine；Esradin；Iomir；Prescal；Rebriden

**结构式**



**分子式** $C_{19}H_{21}N_3O_5$

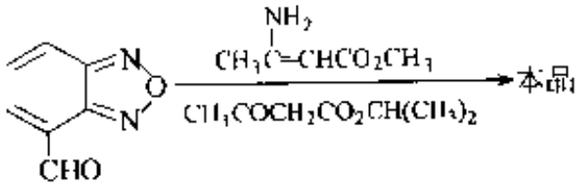
**相对分子质量** 371.39

**性状** 结晶，熔点 168～170℃。

*S*-(+)-构型(PN-205-033)：从乙醚-己烷结晶，熔点 142℃，$[\alpha]_D^{20}$ +6.7°(*C* =1.5，乙醇)。

*R*-(-)-构型(PN-205-034)：从乙醚-己烷结晶，熔点 140℃。$[\alpha]_D^{20}$ −6.7°(*C* =1.67，乙醇)。

**制法** 苯并呋咱-4-甲醛和 3-氨基丁烯酸甲酯及乙酰乙酸异丙酯缩合，即得伊拉地平。




**用途** 新型钙拮抗剂，兼有降压、抗心绞痛和抗动脉硬化作用。用于治疗原发性高血压、心绞痛和动脉硬化症等。

**生产厂家** Ciba Laboratories 开发，1989 年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 5260; [2] Neumann P. Dihydropyridine derivatives, pro-

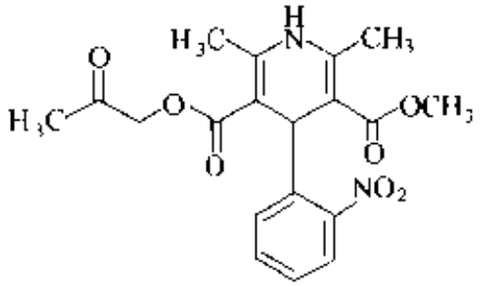
cess for their production and pharmaceutical composition containing them. EP 150, 1979 01-10; [3] Neumann P. Benzoxadiazoles and benzothiadiazoles, their preparation and pharmaceutical compositions containing them. US 4466972, 1984-08-21; [4] Neumann P. 1, 4 Dihydropyridine, ihre Herstellung und Verwendung. DE 2949491, 1980-06-26; [5] Neumann P. Benzoxadiazole und Benzothiadiazole, ihre Herstellung und Verwendung. DE 2949464, 1980-06-26

## 08310 阿雷地平 Aranidipine [86780-90-7]

**其它名称** 学名：2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸 甲基 2-氧丙基酯；2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 2-oxopropyl ester

别名：MPC-1304；Sapresta；Bec

**结构式**

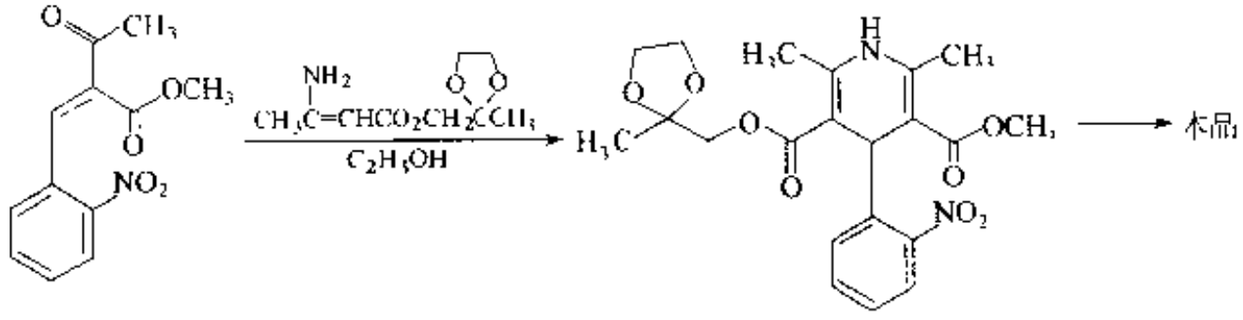


**分子式** $C_{19}H_{20}N_2O_7$

**相对分子质量** 388.38

**性状** 从乙酸乙酯-己烷得黄色棱状结晶，熔点 155℃。急性毒性 $LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠 (mg/kg)：143，193，1982，1459 口服。急性毒性 $LD_{50}$雄、雌小鼠 (mg/kg)：7.3，9.1 腹腔注射。

**制法** 化合物（Ⅰ）和 3-氨基丁烯酸[2,2-(亚乙基二氧基)丙基]酯在乙醇中回流，缩合环合得到化合物（Ⅱ），再酸性水解得到产物。




**用途** 钙拮抗剂。用于降压。

**生产厂家** 日本 Taiho-Maruko 开发，1996 年在日本上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 806; [2] Ohno S, Mizukoshi K, Komatsu O, et al. 1,4-Dihydropyridine compounds. US 4446325, 1984-05-01

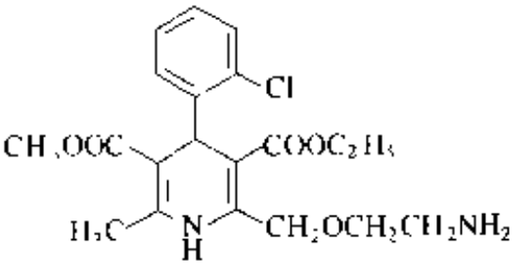
## 08311 氨氯地平 Amlodipine [88150-42-9]

**其它名称** 学名：2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氢-3,5-

吡啶二羧酸 5-甲酯 3-乙酯；2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid 5-methyl 3-ethyl ester

别名：阿洛地平；络活喜；UK-48340；UK-48340-11

**结构式**

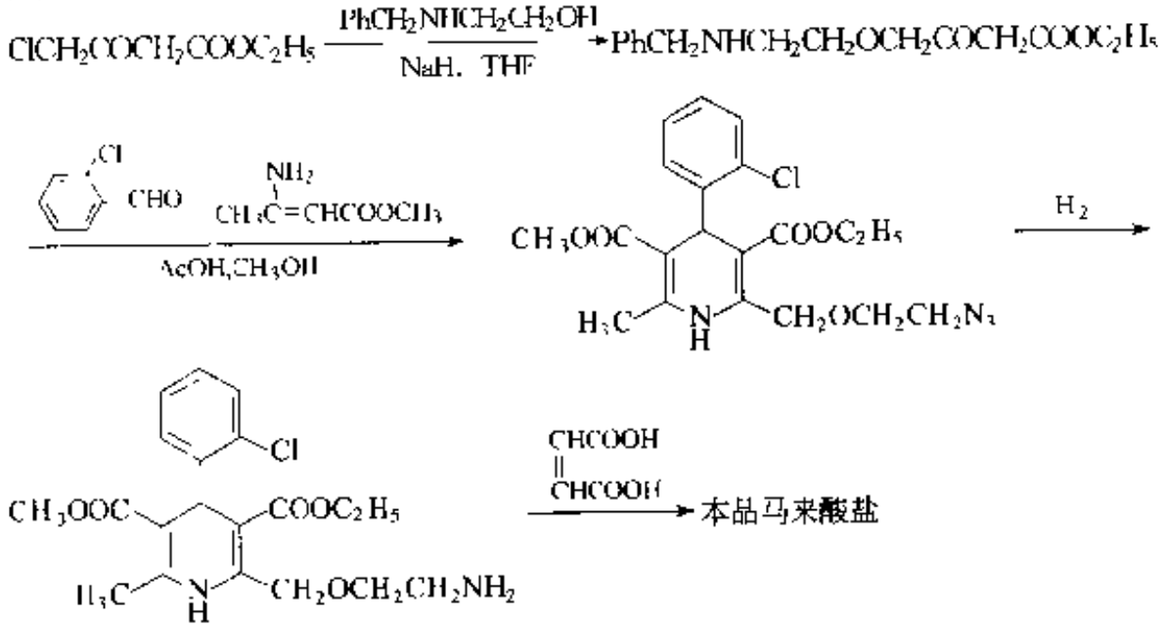


**分子式**　$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$

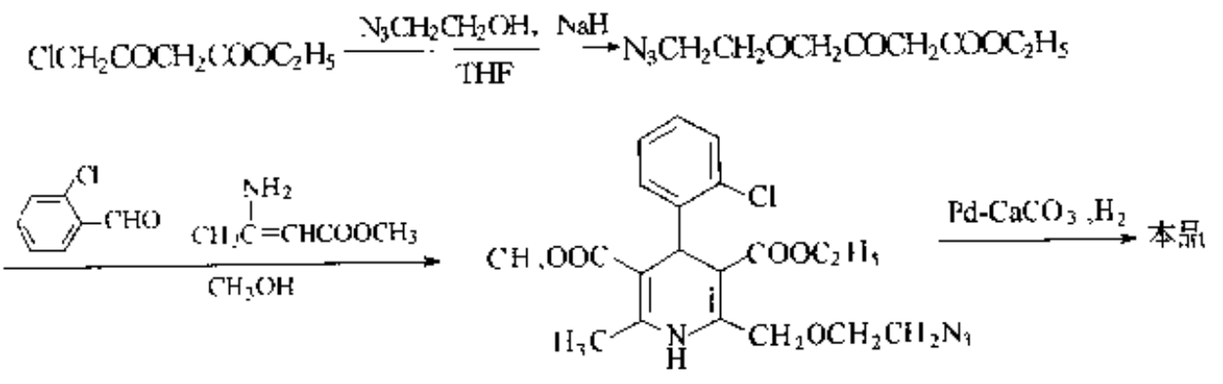
**相对分子质量**　408.88

**性状**　马来酸氨氯地平（Amlodipine Maleate）：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$。［88150-47-4］。从乙酸乙酯得白色结晶，熔点 178～179℃。

**制法**　方法 1：氯代乙酰乙酸乙酯、*N*-苄基氨基乙醇和氢化钠在四氢呋喃中反应，得 4-(2-苄氨基乙氧基)乙酰乙酸乙酯。再和邻氯苯甲醛、3-氨基丁烯酸甲酯及乙酸，在甲醇中反应，生成的产物氯化还原得到氨氯地平。和马来酸成盐得其马来酸盐。




方法 2：氯代乙酰乙酸乙酯和叠氮乙醇在氢化钠作用下，缩合得到 4-（2-叠氮乙氧基）乙酰乙酸乙酯，再和邻氯苯甲醛及 3-氨基丁烯酸甲酯环合，最后还原叠氮基得到氨氯地平。



**用途**　长效二氢吡啶类钙拮抗剂。用于高血压，可单独使用或和其它抗高血压药物合用，也可用于稳定型心绞痛患者

**生产厂家**　美国 Pfizer 公司开发，1990 年上市。

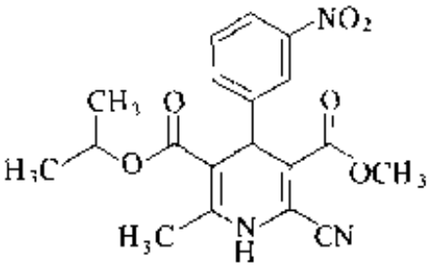
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 516; [2] Camphell S F, Cross P E and Stubbs J K. 2-(Secondary aminoalkoxymethyl) dihydropyridine derivatives as anti-ischaemic and antihypertensive agents. US 4572909, 1986-02-25

## 08312　尼伐地平　Nilvadipine　[75530-68-6]

**其它名称**　学名：5-异丙基-3-甲基-2-氰基-1,4-二氢-6-甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸酯；5-Isopropyl-3-methyl-2-cyano-1, 4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate

别名：Nivadipine; Nivaldipine; FR-34235; FK-235; SKF-102362; Escor; Nivadil

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{19}N_3O_6$

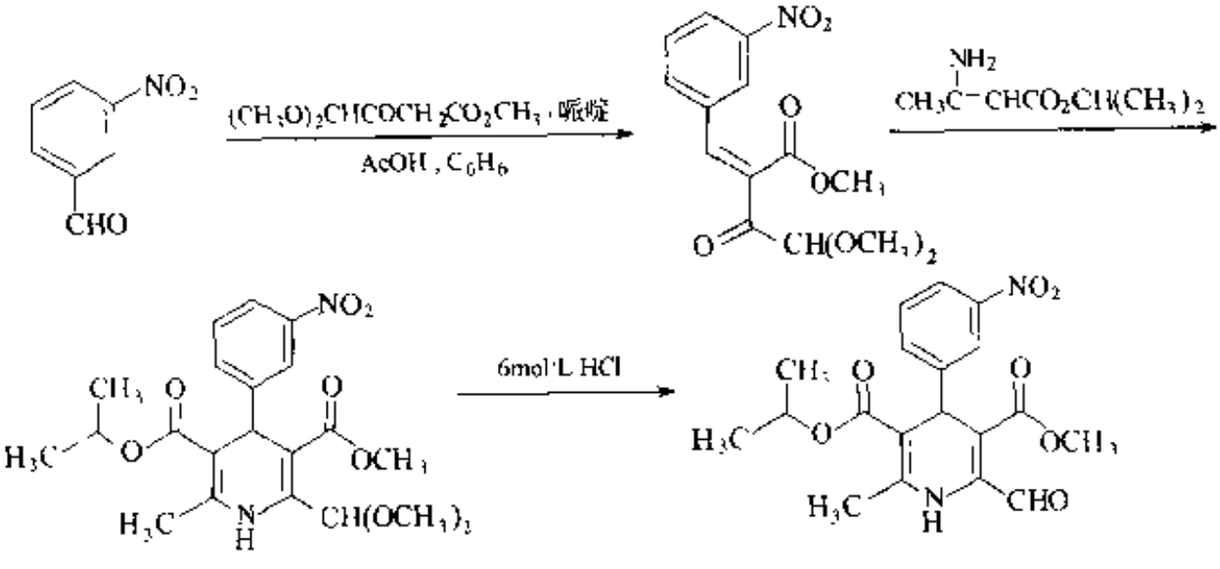
**相对分子质量**　385.38

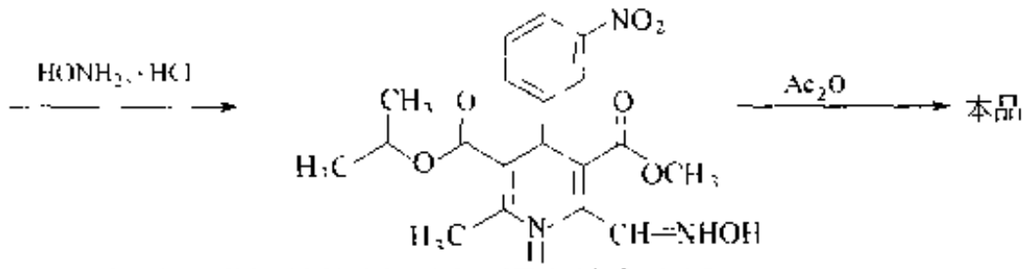
**性状**　从乙醇得黄色棱状结晶，熔点 148～150℃。

(±)-构型：$[\alpha]_D^{20}$ +222.42°(C = 1, 甲醇)。

(−)-构型：$[\alpha]_D^{20}$ −219.62°(C = 1, 甲醇)。

**制法**　3-硝基苯甲醛和哌啶、4,4-二甲氧基乙酰乙酸甲酯及乙酸，在苯中回流 5h。然后再和 2-氨基-2-丁烯酸异丙酯，在 78℃ 加热 40min，再在 120℃ 加热 5.5h，最后在 125℃ 加热 1h。得到的二氢吡啶化合物用 6mol/L 盐酸水解，和盐酸羟胺成肟，再在乙酸酐作用下脱水，得尼伐地平。






**用途** 二氢吡啶类钙拮抗剂。用于原发性高血压。

**生产厂家** 日本藤泽药品工业公司开发，1989年上市。

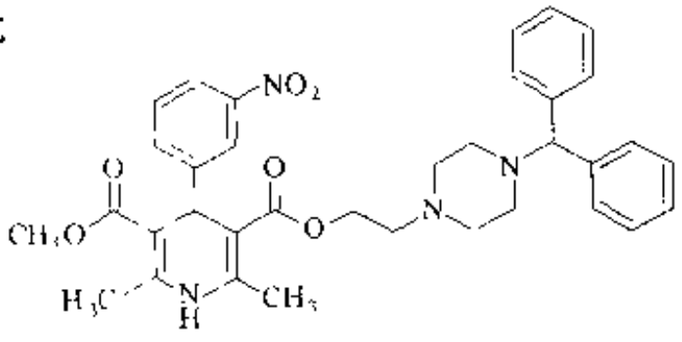
**参考资料** [1] Merck Index 12th:6637; [2] Sato Y. 6-Acyloryalkyl-1,4-dihydropyridine derivatives and a method of effecting vasodilation therewith. US 4145432, 1979-03-20; [3] Sato Y. 1,4-Dihydropyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing same and methods of effecting vasodilation using same. US 4338322, 1982-07-06; [4] Sato Y. 1,4-Dihydropyridine derivatives, and pharmaceutical method of the same. US 4284634, 1981-08-18

## 08313 马尼地平 Manidipine [89226-50-6]

**其它名称** 学名：1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(间硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲酯 2-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)乙酯；1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]ethyl methyl ester

别名：Franidipine；CV-4093；Calslot

**结构式**




**分子式** $C_{35}H_{38}N_4O_6$

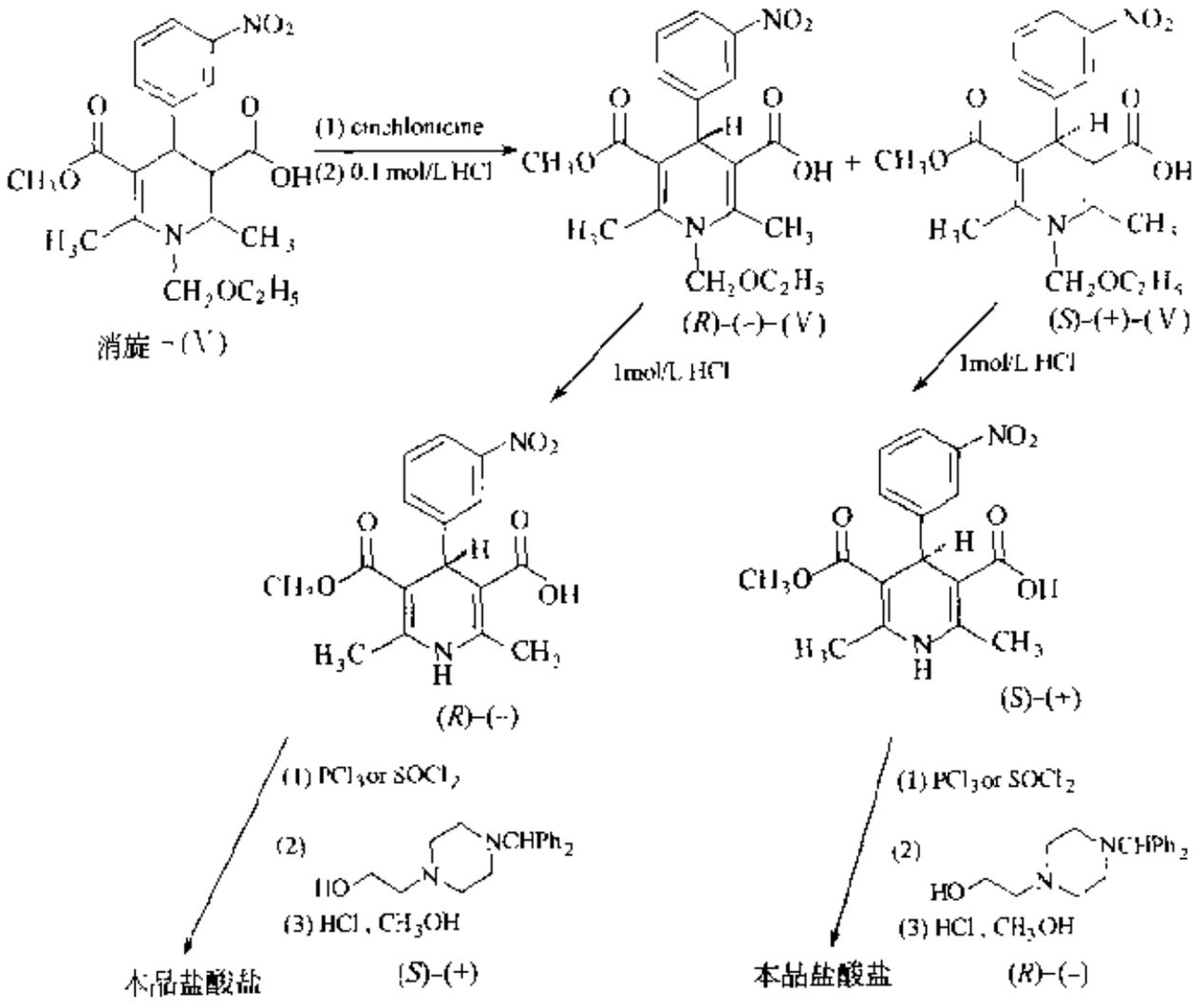
**相对分子质量** 610.71

**性状** 从异丙醚-己烷得淡黄色结晶，熔点125～128℃。

盐酸马尼地平（Manidipine Hydrochloride）：$C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$，[89226-75-5]，有两种晶型。α-晶型：黄色结晶，熔点157～163℃；β-晶型：淡黄色细微结晶，熔点174～180℃，其一水合物的熔点167～170℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：387，340，222，199 皮下注射；62.2，68.0，66.5，48.8 腹腔注射；190，171，247，156 口服。

**制法** 方法1：一锅煮，2.66g 3-硝基苯甲醛、6.09g 化合物（1）和2.03g 3-氨基丁烯酸甲酯溶于25ml 异丙醇，搅拌回流6h。浓缩后，剩余物用硅胶层析，己烷-乙酸乙酯（1:1，体积比）洗脱。洗脱液浓缩，剩余的油状物溶于小量异丙

成盐得二盐酸马尼地平.




**用途**　二氢吡啶类钙拮抗剂，用于高血压症。

**生产厂家**　日本武田药品工业株式会社开发，1990 年上市。

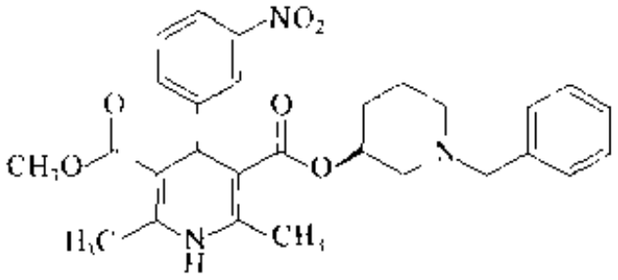
**参考资料**　[1] Kajino M, Wada Y, Nagai Y, Nagaoka A and Meguro K. Synthesis and biological activities of optical isomers of 2-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)ethyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3, 5-pyridinedicarboxylate (Manidipine) dihydrochloride. Chem Pharm Bull, 1989, 37(8): 2225-2228; [2] Merck Index 12th: 5786; [3] Meguro K and Nagaoka A. Substituted heterocyclylalkyl esters of 1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboylic acids. US 4892875, 1990-01-09

## 08314　贝尼地平　Benidipine　[105979-17-7]

**其它名称**　学名：($R^*$,$R^*$)-(±)-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯)-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸甲酯($R^*$)-1-苄基-3-哌啶基酯；($R^*$,$R^*$)-(±)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl ($R^*$)-1-Benzyl-3-piperidyl ester

别名：KW-3049；Coniel

**结构式**

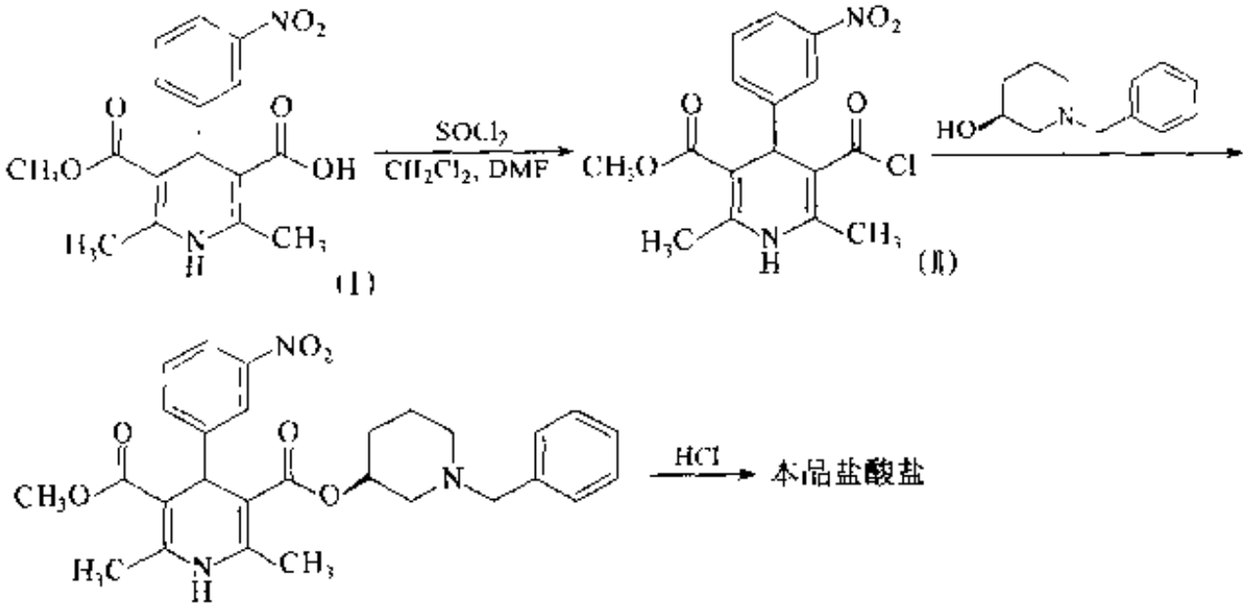


**分子式**　$C_{28}H_{31}N_3O_6$

**相对分子质量**　505.57

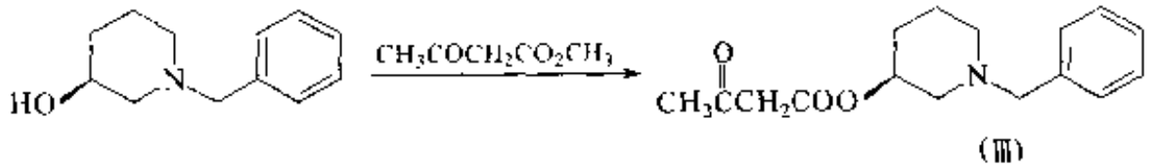
**性状**　α-构型盐酸盐：$C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$．[91599-74-5]．黄色结晶性粉末，熔点 199.4～200.4℃。UV 最大吸收（乙醇）：238，359nm（ε 28000，6680），25℃的溶解度（%）：甲醇 6.9，乙醇 2.2，水 0.19，氯仿 0.16，丙酮 0.13，乙酸乙酯 0.0056，甲苯 0.0019，*n*-戊烷 0.00009。pKa 7.34，分配系数（正辛醇/水）：$1.23 \times 10^3$（pH＝6.4，22℃）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠（mg/kg）：218 口服。

**制法**　方法 1：酰氯法。2.5g（－）-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸单甲酯（Ⅰ）和 0.57ml 氯化亚砜，在二氯甲烷-二甲基甲酰胺中反应，得酰氯（Ⅱ），（Ⅱ）和 1.51g（＋）-1-苄基-3-羟基哌啶反应 2h，酸化后得 2.72g（＋）-α-贝尼地平盐酸盐，同样可得（－）-贝尼地平盐酸盐。




（Ⅰ）　（Ⅱ）

方法 2：常法环合。把侧链做成相应的乙酰乙酸酯（Ⅲ）。




（Ⅲ）

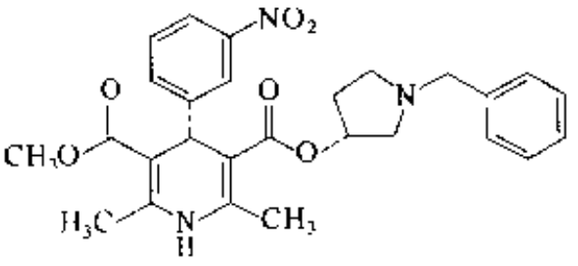
再将（Ⅲ）和 3-硝基苯甲醛及 3-氨基丁烯酸甲酯，在异丙醇中加热，环合生成贝尼地平。

## 08316　巴尼地平　Barnidipine　[104713-75-9]

**其它名称**　学名：[S-(R*,R*)]-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲酯 2-(4-二苯甲基-1-哌嗪基)；[S-(R*, R*)]-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl ester

别名：Mepirodipine；YM-09730-5；Hypoca

**结构式**



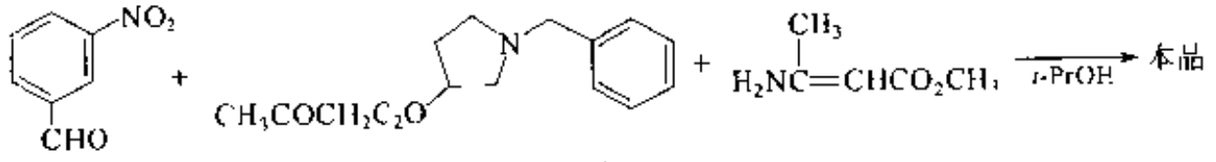
**分子式**　$C_{27}H_{29}N_3O_6$

**相对分子质量**　491.54

**性状**　熔点 137～139℃。$[\alpha]_D^{20}$ + 64.8°（C = 1，甲醇）。

盐酸巴尼地平（Barnidipine Hydrochloride）：$C_{27}H_{29}N_3O_6 \cdot HCl$。[104757-53-1]。熔点 226～228℃。$[\alpha]_D^{20}$ + 116.4°（C = 1，甲醇）。不溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠（mg/kg）：105，113 口服。

**制法**　3-硝基苯甲醛和 1-苄基-3-乙酰乙酰氧基吡咯烷及 2-氨基-2-丁烯酸甲酯，在异丙醇中加热，得巴尼地平。



**用途**　钙拮抗剂。用于高血压症，肾性高血压。

**生产厂家**　日本山之内株式会社开发，1992 年上市。

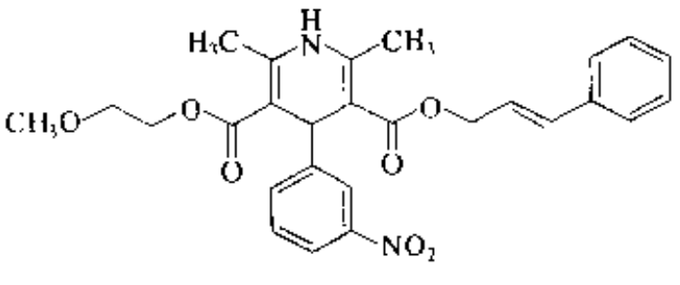
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1031；[2] Kojima T and Takenaka T. 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid ester derivatives. US 4220649, 1980-09-02

## 08317　西尼地平　Cilnidipine　[132203-70-4]

**其它名称**　学名：(E)-(±)-1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸 2-甲氧基乙基酯 3-苯基-2-丙烯基酯；(E)-(±)-1,4-Dihyro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid 2-methoxyethyl 3-phenyl-2-propenyl ester

别名：(±)-FRC-8653；Cinalong；Atelec

**结构式**

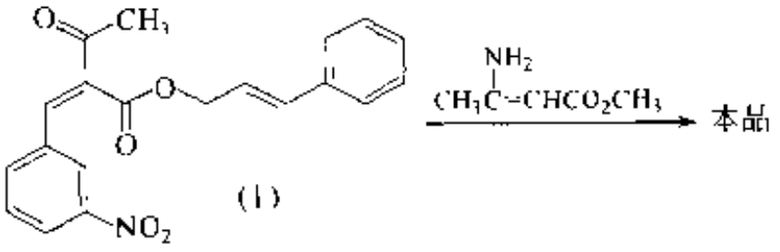


**分子式**　$C_{27}H_{28}N_2O_7$

**相对分子质量**　492.53

**性状** 从甲醇结晶，熔点 115.5～116.6℃。急性毒性 $LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠 (mg/kg)：＞5000，＞5000，＞5000，4412 口服；全部＞5000 皮下注射；1845，2353，441，426 腹腔注射。

**制法** 化合物（Ⅰ）和 3-氨基丁烯酸甲酯反应，得到产物：




**用途** 钙拮抗剂，用于降压。

**生产厂家** 日本 Fujirebio-Ajinomoto 开发，1996 年在日本上市。

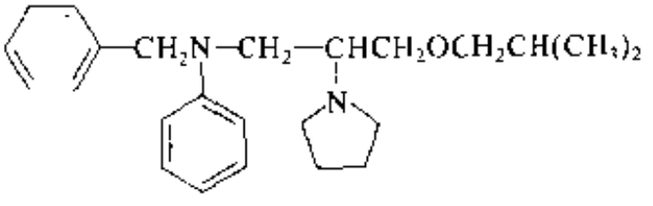
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 2334; [2] Kutsuma T, Ikawa H and Sato Y. Antihypertensive 1,4-dihydropyridines having a conjugated ester. US 4672068, 1987-06-09

## 08318 苄普地尔 Bepridil [64706-54-3]

**其它名称** 学名：1-[2-(*N*-苄基苯胺基)-1-异丁氧甲基)乙基]吡咯烷；1-[2-(*N*-Benzylanilino)-1-(isobutoxymethyl)ethyl]pyrrolidine

别名：贝帕雷地；苄丙咯；Angopril；Bepadin；Cordium；Vascor；CERM-1978

**结构式**




**分子式** $C_{24}H_{34}N_2O$

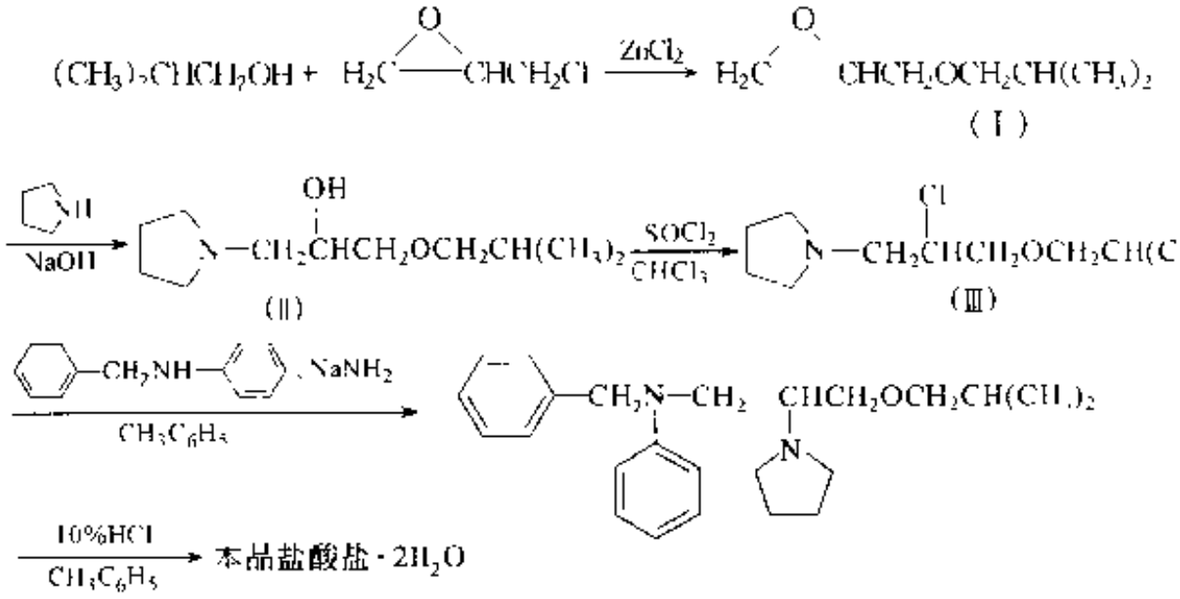
**相对分子质量** 366.54

**性状** 微黄色粘稠液体，沸点 184℃／13.3Pa，沸点 192℃／66.7Pa。$n_D^{20}$ 1.5538。

盐酸苄普地尔(Bepridil Hydrochloride)：$C_{24}H_{34}N_2O\cdot HCl\cdot H_2O$。[74764-40-2]。针状结晶，熔点 91℃ + 2℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠(mg/kg)：1955 口服，23.5 静脉注射。

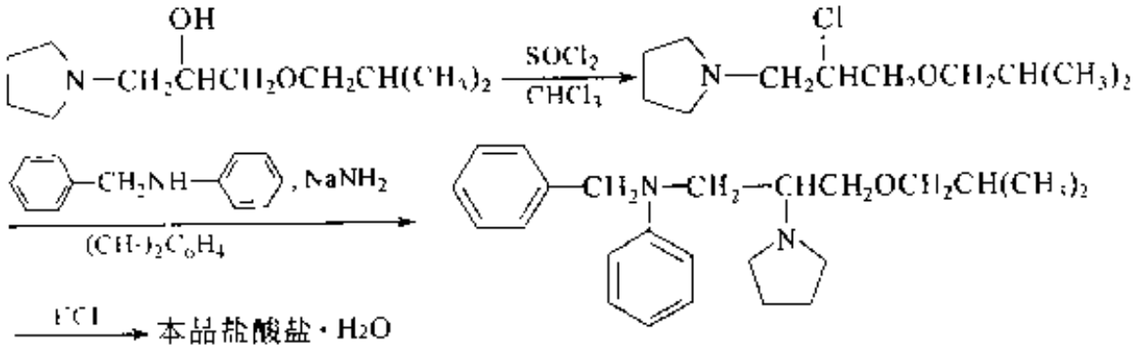
**制法** 方法 1：异丁醇、环氧氯丙烷和无水氯化锌，95℃搅拌得到化合物（Ⅰ）。冷至 40℃，加入吡咯烷搅拌。在 15℃滴加氢氧化钠溶液，在 70～80℃搅拌后，再在 95℃搅拌，加入冷水，用甲苯提取。回收甲苯后，收集 120～122℃／1.3kPa 的馏分，得化合物（Ⅱ），收率 83%。化合物（Ⅰ）溶于氯仿，45℃滴加氯化亚砜的氯仿溶液，回流。减压蒸出溶剂和过量的氯化亚砜，残液倾入冰水中，用饱和碳酸氢钠中和至 pH－8.5，乙醚提取。提取液干燥、浓缩，收集 96℃／0.4kPa 的馏分，得化合物（Ⅲ），收率 75%。往氨基钠在无水甲苯的悬浮液中，滴加 *N*-苄基苯胺的无水甲苯溶液，回流。

冷至10℃滴加冷水，倾入碎冰中，用甲苯提取，提取液水洗，回收甲苯，加入10%盐酸，产生的沉淀用乙酸乙酯重结晶，得盐酸苄普地尔，收率80%，熔点89～91℃。

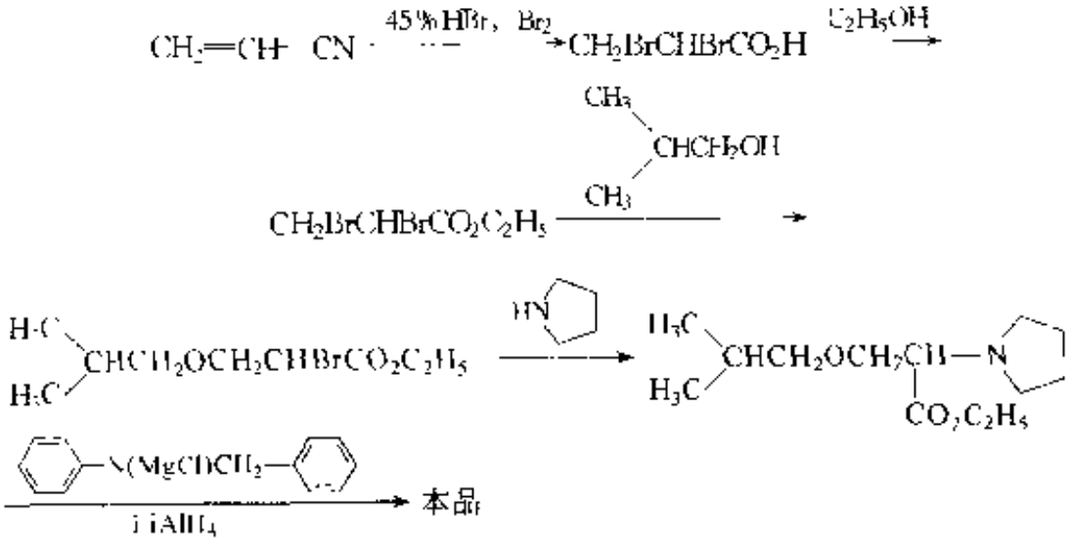



往275g 1-(3-异丁氧基-2-羟基-1-丙基)吡咯烷溶于350ml氯仿的溶液中，在45℃下，逐滴加入345ml二氯亚砜溶于345ml氯仿的溶液，加热回流直至无气体逸出。减压蒸去氯仿和过剩的二氯亚砜，剩余物倾入400g的碎冰中。用苏打调至碱性后，用乙醚萃取2次。萃取液用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物在减压下蒸馏。得到220g的1-(3-异丁氧基-2-氯-1-丙基)吡咯烷，沸点96℃/400Pa，$n_D^{24}$1.4575。

92gN-苄基苯胺溶于500ml无水二甲苯中，慢慢地加入23.4g的氨基钠，加毕在130～135℃加热6h。在110℃下，加入110g 1-(3-异丁氧基-2-氯-1-丙基)吡咯烷溶于150ml二甲苯的溶液，加毕在120℃反应6h。反应混合物冷却至周围温度后，加入200ml冷水。分出的有机层用盐酸水溶液萃取，萃取液用100ml乙醚洗涤2次后，用50%的苏打溶液调至碱性，再用150ml乙醚萃取2次。萃取液浓缩，减压蒸馏，得到77g黏稠液体的苄普地尔，沸点184℃/13.3Pa，$n_D^{20}$1.5538。盐酸苄普地尔可用常规方法得到，熔点128℃。



方法 2：丙烯腈和溴及氢溴酸作用后，分馏得到2,3-二溴丙酸，乙酯化，再和异丁醇反应，生成 2-溴-3-（2-甲基丙氧基）丙酸乙酯，接着和吡咯烷反应，取代 2 位的溴，最后和 N-苄基苯胺进行还原胺化反应，生成苄普地尔。




**用途**　新型钙拮抗剂，为抑制钙离子慢通道，选择性地扩张冠脉，此外，还能抑制钠、钾离子通道，因而具有Ⅰa、Ⅲ及Ⅳ类抗心律失常药物特性。半衰期长达 42h，可一天给药一次，耐受良好，毒副反应较小。主要用于心绞痛的预防和治疗，并可用于心律失常、高血压和冠心病。

**生产厂家**　1981 年在法国首次上市。

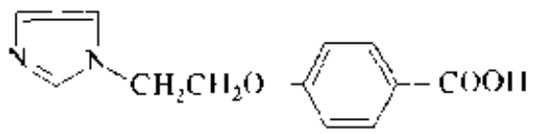
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:1188；[2] 周智善．钙拮抗剂苄普地尔的合成．医药工业，1987，18（11）：511～512；[3] 彭震云，陈锦明，谷淑玲．苄普地尔盐酸盐的合成及其药效的研究．中国药物化学杂志，1993，3（2）：124-125；[4] Maavernay R Y，Busch N，Moleyre J，et al．Ethers of N-propanol amine．US 3962238，1976-06-08

## 08319　达唑氧苯　Dazoxiben　[78218-09-4]

**其它名称**　学名：4-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]苯甲酸；4-[2-(1*H*-Imidazol-1-yl)ethoxy]benzoic acid

别名：哒唑氧苯；咪唑醚芳酸；UK-37

**结构式**



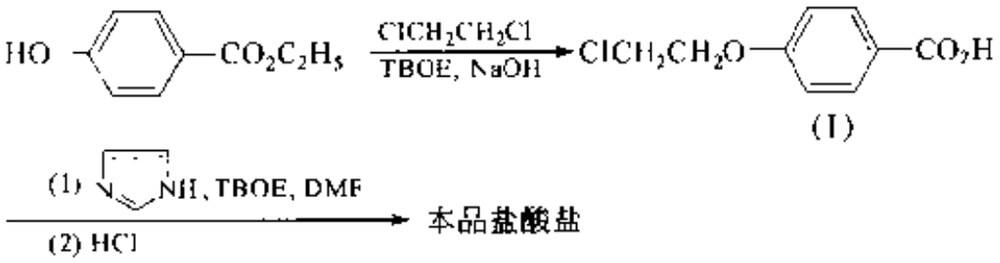

**分子式**　$C_{12}H_{12}N_2O_3$

**相对分子质量**　232.23

**性状**　盐酸达唑氧苯（Dazoxiben Hydrochloride）：$C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$，[74226-22-5]。从乙醇和乙醚中得白色结晶。熔点 230～235℃，熔点 239～241℃。

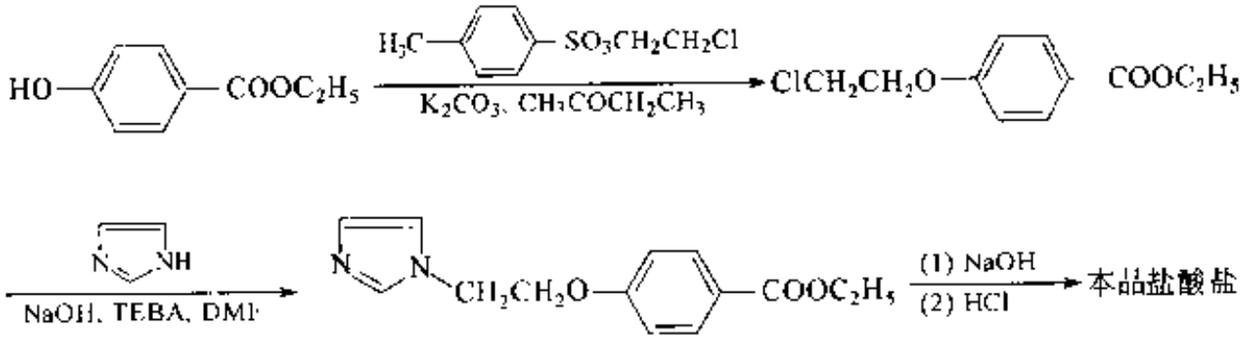
**制法**　方法 1：对羟基苯甲酸乙酯、50% 氢氧化钠、1,2-二氯乙烷和 TBOE，在 60℃下搅拌。冷至室温，用 2mol/L 盐酸酸化至 pH 值约为 2。分取有机层，水层

用二氯乙烷提取。有机层合并，水洗，干燥。浓缩，用乙醚洗、干燥得化合物（Ⅰ），收率86%。咪唑和40%氢氧化钠一起搅拌至全溶，加入二甲基甲酰胺、化合物（Ⅰ）和TBOE，在40℃下搅拌。减压蒸出溶剂，冷至室温。加水溶解并酸化，氯仿提取3次。提取液合并，水洗，干燥。浓缩，冰醋酸重结晶，得盐酸达唑氧苯，收率78%，熔点238～241℃。




方法2：对羟基苯甲酸乙酯、对甲苯磺酸（2-氯乙基）酯、无水碳酸钾和丁酮，搅拌回流、浓缩，残液趁热倾入水中。滤集固体，水洗至中性、乙醇重结晶，得4-（2-氯乙氧基）苯甲酸乙酯，收率85.7%。

4-(2-氯乙氧基)苯甲酸乙酯、咪唑、氢氧化钠、相转移催化剂TEBA和二甲基甲酰胺混合，在90℃下搅拌。加适量水，用二氯甲烷提取。提取液浓缩，残液加入氢氧化钠溶液碱化，在90℃下反应。用浓盐酸酸化，滤集沉淀，冰乙酸重结晶。得盐酸达唑氧苯，收率51%。




**用途**　选择性$TVA_2$（血栓$A_2$）合成酶抑制剂，选择性血栓素$A_2$合成酶抑制剂。用于治疗心绞痛，并试用于血栓栓塞性疾病、如心肌梗死和雷诺氏病的治疗。

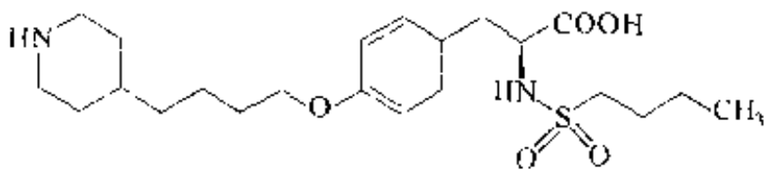
**参考资料**　[1] 姜凤超，汪文俊，曾铿箴．哒唑氧苯的合成．中国医药工业杂志，1997，28（11）：493～494；[2] 魏金友，万维勒．哒唑氧苯的合成及其抗血栓作用的研究．中国医药工业杂志，1990，21（9）：385～386

## 08320　替洛非巴　Tirofiban　[144494-65-5]

**其它名称**　学名：N-(丁基磺酰基)-O-[4-(4-哌啶基)丁基]-L-酪氨酸；N-(Butylsulfonyl)-O-[4-(4-piperidinyl)butyl]-L-tyrosine

别名：MK-383；Aggrastat

**结构式**

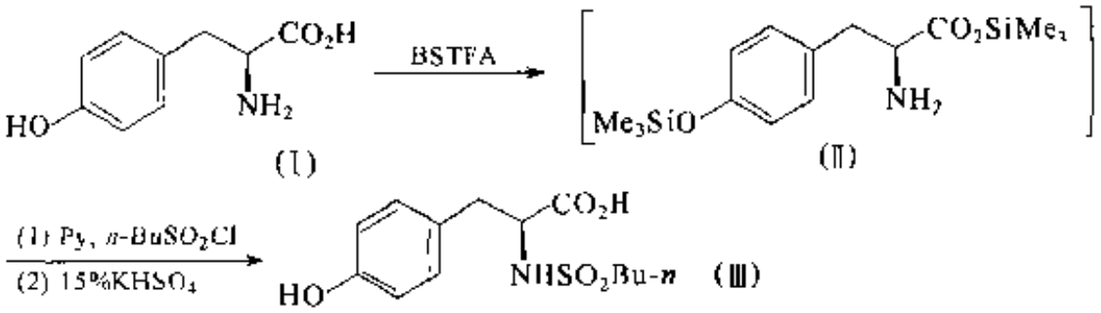


**分子式**　$C_{22}H_{36}N_2O_5S$　　**相对分子质量**　440.60

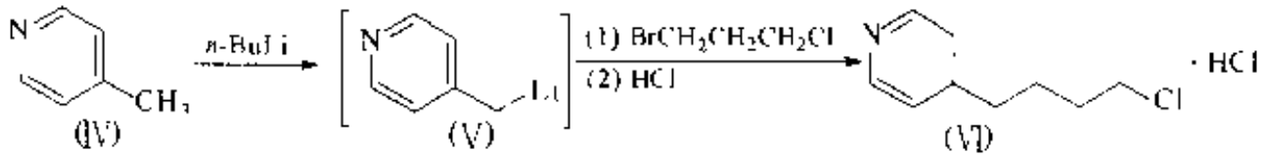
**性状**　白色固体，熔点 223～225℃。

盐酸替洛非巴(Tirofiban Hydrochloride)：$C_{22}H_{36}N_2O_5S\cdot HCl\cdot H_2O$，[150915-40-5]。固体，熔点 131～132℃。$[\alpha]_D^{23}-14.4°$($C=0.92$，甲醇)。

**制法**　L-酪氨酸（Ⅰ）（1040.0g，5.74mol）、20.8 L 乙腈和 *N*，*O*-双（三甲硅基）三氟甲基乙酰胺（BSTFA）（3103.0g，12.05mol）混合，温和回流 2h。冷至 40℃，加入吡啶（544.8g，6.89mol）和正丁基磺酰氯（989.0g，6.31mol）。加毕，在 70℃反应 3h，再室温反应 14h。蒸出部分溶剂，往剩余物油状物中加入 20.8 L 15%硫酸氢钾，剧烈搅拌 1h。反应液用乙酸异丙酯（3×6.2 L）提取。提取液合并，加入 3.12kg Ecosorb™S-402（炭和纤维素的混合物），在 22℃搅拌 14h。过滤除去 Ecosorb™S-402，并用 4.2 L 乙酸异丙酯洗滤饼。洗液和滤液合并，浓缩至干。将剩余的黄色油溶于 1.25 L 热乙酸乙酯，再在搅拌下，缓慢加入 3.74 L 已烷。加毕，在室温搅拌过夜。过滤收集固体，用乙酸乙酯-已烷(0.2 L+1.89 L)洗，真空干燥，得 1457g 白色固体，即为 *N*-正丁基磺酰基-L-酪氨酸（Ⅲ），收率 84%，熔点 125～126.5℃。



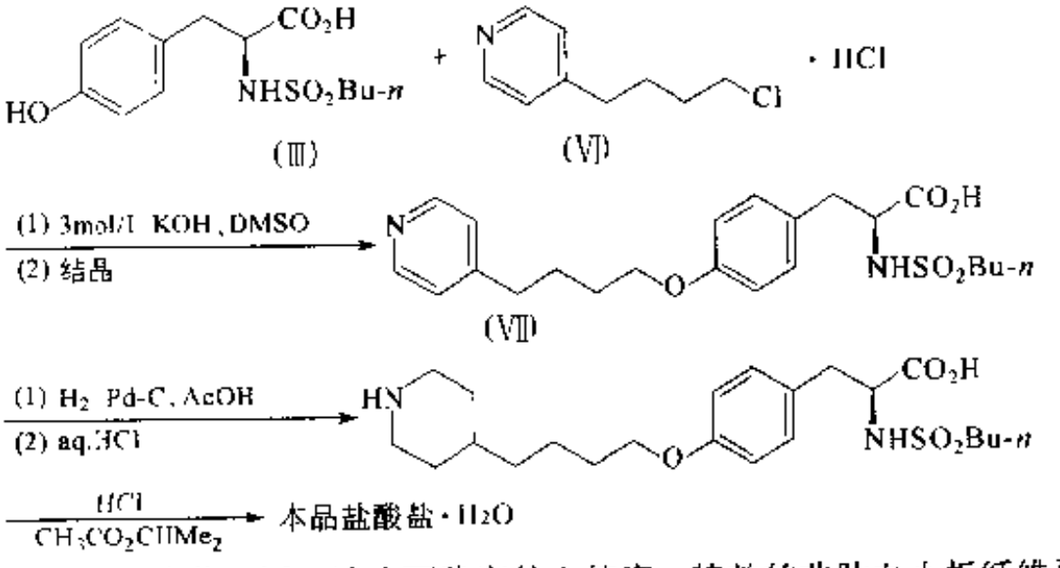

4.1 L 四氢呋喃和 4-甲基吡啶（838.2g，9.0mol）混合，冷至 -70℃以下。缓慢加入正丁基锂（1.41 mol/L，7.02 L）的已烷溶液，并保持内温不高于 -50℃，该过程约进行 1h，最后得到有沉淀的橙色溶液，将反应液冷至 0℃，然后将其缓慢加到冷至 -70℃的 3-溴-1-氯丙烷（1487.8g，9.45mol）在 1.5 L 四氢呋喃中的溶液，并保持内温不高于 -65℃。加毕，缓慢升至 0℃，并放置过夜。加入 9 L 水，搅拌 10min，放置分层。分出水层，用 5 L 乙酸异丙酯提取。有机层减压于 40℃浓缩至 1/3 体积，冷至 -10℃，加入 3 L 9.0mol 氯化氢的乙酸异丙酯溶液，搅拌 1h。过滤收集固体，用四氢呋喃（总计 4.5 L）洗数次，真空于氮气流中干燥，得 1710.4g 白色固体，为 4-（4-吡啶基）丁基氯盐酸盐（Ⅵ），收率 92%，熔点 119～120.5℃。



化合物（Ⅲ）（1386.3g，4.60mol）和化合物（Ⅵ）（1137.8g，5.52mol）溶于 16.56 L 二甲亚砜。在剧烈搅拌下，于 15min 中加入 3 mol/L 氢氧化钾水溶液（5.52 L，16.56mol）。再加入碘化钾（7.64g，46.0mmol），在 60～65℃下加热 36h。冷至室温，用 46 L 0.25mol/L 氢氧化钠溶液稀释后，用 23 L 叔丁基甲基醚提取，提取液废弃。水层用 2.0kg Ecosorb S-402 和 150g Nuchar SA 处理，并剧烈搅拌 1h。过滤，滤饼用 69 L 水洗。洗液和滤液合并（约 136 L），在剧烈搅拌下，加入 2.5kg 氯化钠。加毕，搅拌 30min。然后加入 50% 乙酸水溶液至 pH 值为 4.80（约 4 L），继续搅拌 2～3h。过滤收集固体，用 23 L 水洗，于 40℃减压和氮气下干燥 20h，得 1599g 米色固体，为*N*-(正丁基磺酰基)-*O*-[4-(4-吡啶基)丁基]-L-酪氨酸(Ⅶ)，收率 80%，纯度 95%。

化合物(Ⅷ)(1.051kg,2.42mol)和 10%钯-炭催化剂(53g,5%重量)溶于 14 L 乙酸，在 0.28MPa 的氢压和 60℃下，氢化至完全(约 5.5h)。过滤除去催化剂，并用 14 L 乙酸洗。滤液浓缩至黏稠油状，其中约含 1kg 乙酸。加入 15 L 水，使成 1g/15ml 6%乙酸水溶液，在室温下搅拌 18h。过滤收集固体，用 10 L 水洗，真空于氮气流下干燥，得 1.03kg 白色固体的 Tirofiban，收率 97%，熔点 223～225℃。

Tirofiban(316.0g,0.717mol)溶于 9.5 L 乙酸异丙酯，在室温下搅拌 10～15min 后，滴加 120ml 浓盐酸，滴加过程需 40min，并保持内温在 19℃。加毕，在室温下继续搅拌 5h。在氮气流下过滤收集固体，用乙酸异丙酯(2×1 L)洗，真空氮气流下干燥过夜，得 348g 盐酸替洛非巴，收率 98%，熔点 131～132℃。



**用途**　抗血栓形成药。用于治疗不稳定的心绞痛。特效的非肽血小板纤维蛋白原受体(GPⅡb/Ⅲa)拮抗剂。

**用途**　抗心绞痛药。有选择性扩张冠状动脉，持续增加冠脉流量，抑制冠脉痉挛的作用。用于各种心绞痛。

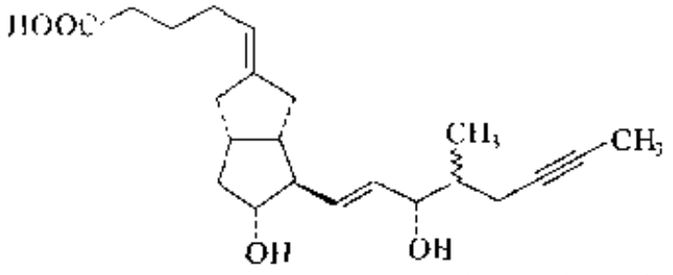
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:6608; [2] Nagano H, Iwatsuki S, Mori T, et al. Pyridincarboxamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel. DE 2714713, 1977-10-20; [3] Nagano H, Mori T, Takaku S, et al. Nitric ester of *N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide and pharmaceutical use. US 4200640, 1980-04-29

## 08322　伊洛前列素　Iloprost　[78919-13-8]

**其它名称**　学名：5-[六氢-5-羟基-4-(3-羟基-4-甲基-1-辛烯-6-炔基)-2(1*H*)-亚戊搭烯基]戊酸；5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1*H*)-pentalenylidene]pentanoic acid

别名：Ciloprost；ZK-36374；Endoprost；Ilomedin

**结构式**

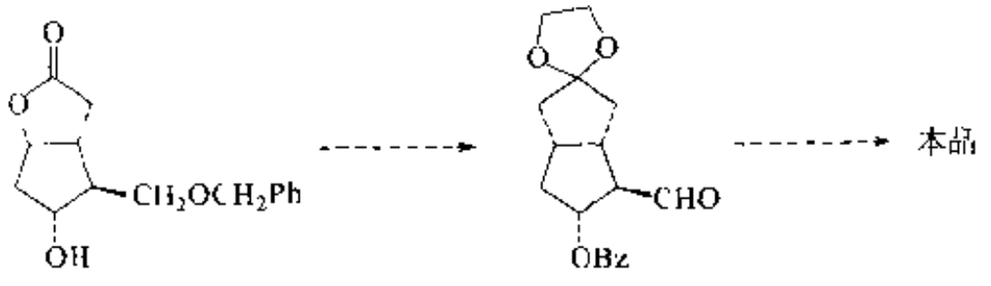


**分子式**　$C_{22}H_{32}O_4$

**相对分子质量**　360.49

**性状**　由1:1的16$\alpha$-和16$\beta$-甲基异构体混合物组成。无色油。

**制法**　由化合物（Ⅰ）出发，经中间体Ⅱ得到伊洛前列素。




(Ⅰ)　(Ⅱ)

**用途**　其药效性质和前列环素相似，均是血小板活化的强力抑制剂。用于心绞痛，动脉硬化。

**生产厂家**　德国Schering公司开发，1990年上市。

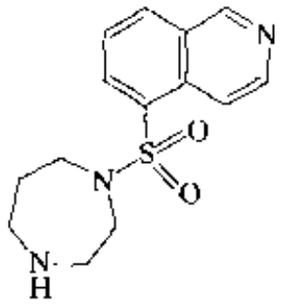
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:4940; [2] Skuballa W, Raduechel B, Vorbrueggen H, et al. Novel prostacyclin derivatives and a process for the preparation thereof. US 4692464, 1987-09-08

## 08323　法舒地尔　Fasudil　[103745-39-7]

**其它名称**　学名：六氢-1-(5-异喹啉基磺酰基)-1*H*-1,4-二氮䓬；Hexahydro-1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-1*H*-1,4-diazepine

别名：AT-877；HA-1077；Eril

**结构式**

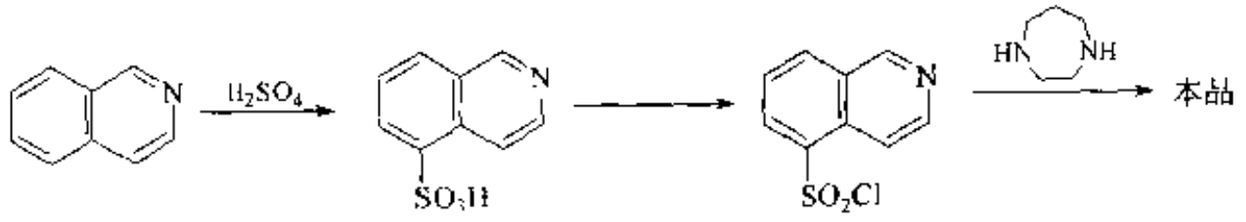


**分子式**　$C_{14}H_{17}N_3O_2S$

**相对分子质量**　291.37

**性状**　盐酸法舒地尔（Fasudil Hydrochloride）：$C_{14}H_{17}N_3O_2S\cdot HCl$。［105628-07-7］。从水结晶，熔点 220.5℃。白色结晶性粉末，熔点 219.3℃。水中溶解度在 pH=5.0～7.0 时可达 $2\times10^{-2}$ mol/L。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：67.5，59.9 静脉注射；124.5，123.2 皮下注射；273.9，335.0 口服。

**制法**　异喹啉经发烟硫酸磺化，生成的磺酸转化为磺酰氯，再和二氮䓬反应，得到产物。




**用途**　钙拮抗剂。用于蛛网膜下出血手术后的血管痉挛，也可用于神经保护、急性脑动脉栓塞、慢性脑梗死和心绞痛。

**生产厂家**　日本旭化成工业公司开发。

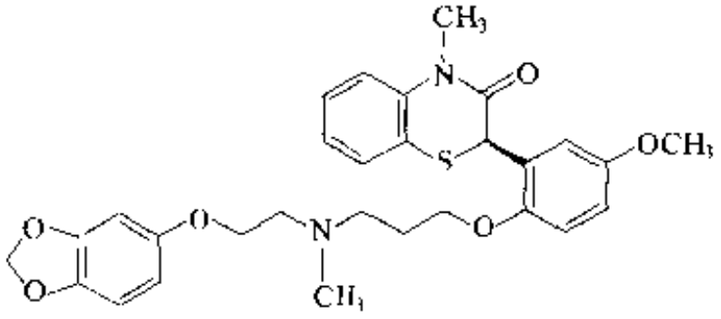
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:3980；[2] Hidaka H and Sone T. Substituted isoquinolinesulfonyl compounds. US 4678783，1987-07-07

## 08324　司莫地尔　Semotiadil　[116476-13-2]

**其它名称**　学名：(*R*)-2-[2-[3-[[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧)乙基]甲胺基]丙氧基]-5-甲氧苯基]-4-甲基-2*H*-1,4-苯并噻嗪-3(4*H*)-酮；(*R*)-2-[2-[3-[[2-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)ethyl]methylamino]propoxy]-5-methoxyphenyl]-4-methyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one

别名：噻莫地尔；Sesamodil；DS-4823；SD-3211

**结构式**



**分子式**　$C_{29}H_{32}N_2O_6S$

**相对分子质量**　536.65

**性状**　富马酸司莫地尔(Semotiadil Fumarate):$C_{29}H_{32}N_2O_6S\cdot C_4H_4O_4$。[116476-14-3]　从乙醇结晶,熔点 134～135℃。$[\alpha]_D^{23}$ +195°(二甲亚砜)。

**制法**　方法 1：从消旋的化合物（Ⅰ）出发，合成出最终的消旋产物后，再进行拆分。化合物（Ⅰ）（30.1g，0.10mol）溶于 60ml 干燥二甲基甲酰胺，在 0℃滴加氢化钠（60% 的矿物油悬浮物，4.80g，0.12mol）在 40ml 干燥二甲基甲酰胺的溶液，然后在室温下搅拌 30min，加入 1-溴-3-氯丙烷（18.9g，0.12mol）在 30ml 干燥二甲基甲酰胺中的溶液，在室温下搅拌 2h。倾入 700ml 水中，用乙酸乙酯提取，提取液用水和盐酸洗，无水硫酸镁干燥，然后减压浓缩。沉淀出的结晶用甲醇洗，得 33.3g 化合物（Ⅱ），收率 88%，熔点97～99℃。

化合物(Ⅱ)(11.3g,30.0mol)和 *N*-甲基-*N*-[2-[3,4-(亚甲基二氧)苯氧基]乙基]胺(Ⅲ，6.15g，31.5mmol）溶于 60ml 干燥二甲基甲酰胺，加入碳酸氢钠(7.56g，90mmol）和碘化钠（8.99g，60mmol)，在 70～80℃搅拌 3h。冷却后，加入 200ml 水处理，再用乙酸乙酯提取。提取液用水和盐水洗，无水硫酸镁干燥，真空浓缩。剩余的油状物用硅胶层析，氯仿-甲醇（50∶1）洗脱，得到油状的消旋的司莫地尔产物。将其溶于乙酸乙酯，加入稍过量的富马酸的乙醇溶液。过滤收集沉淀出的结晶，用乙醇重结晶，可得 13.3g 消旋的富马酸司莫地尔，收率 68%。

消旋的司莫地尔（10.73g，20.0mmol）溶于 15ml 丙酮，加入（+）-扁桃酸(1.52g，10.0mmol）在 18ml 环己烷的溶液，在室温下搅拌 1 天。过滤收集析出的沉淀，干燥，得 5.92g 白色粉末的(+)-富马酸盐；再用丙酮重结晶，得 4.40g 白色结晶，熔点 114～115℃，$[\alpha]_D^{23}$ + 206°（$C$ = 1.1，二甲亚砜)。滤液减压浓缩，剩余的油状物溶于 40ml 二氯甲烷，加入 20ml 0.5mol/L 氢氧化钠处理，然后用盐水洗，无水硫酸镁干燥。过滤，浓缩，剩余物溶于 14ml 丙酮。加入(－)-扁桃酸（1.52g，10.0mmol）在 14ml 环己烷的溶液，室温搅拌 1h，再在冰箱中放置 2h。过滤收集析出的沉淀，得 5.97g 白色粉末的(－)-扁桃酸盐；再用丙酮重结晶，得 4.67g 白色结晶，熔点 114～115℃，$[\alpha]_D^{23}$ − 214°（$C$ = 1.0，二甲亚砜)。

前面得到的(+)-扁桃酸盐（4.40g，6.38mmol）悬浮于 27ml 二氯甲烷，加入饱和碳酸氢钠处理后，再用盐水洗，无水硫酸镁干燥。过滤，浓缩，残物溶于 9ml 乙酸乙酯，加入富马酸（0.74g，6.38mmol）在 18ml 乙醇的热溶液，室温搅拌 1h，再冰箱中放置 10h。过滤收集沉淀，用 18ml 乙醇重结晶，得 3.38g (+)-司莫地尔（100% ee)，收率 26%（以消旋司莫地尔计)。同样，从(－)-扁桃酸盐(4.67g,6.78mmol)得到 3.59g (－)-司莫地尔(100% ee),收率 28%（以消旋司莫地尔计)。

(aminoalkyl) oxy] -5-methoxyphenyl] -3, 4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2*H*-1, 4-benzothiazines. J Med Chem, 1990, 33 (7): 1898 - 1905; [3] Iwao J, Iso T and Ova M. Novel benzothiazine derivatives. US 4786635, 1988-11-22

## 第四节　抗高血压药

高血压为常见的心血管疾病。引起高血压的病因有许多，因而抗高血压药物的种类也非常多。如β-受体阻断药、钙拮抗剂、血管扩张药或利尿药等，均有降低血压的作用。前两类已介绍过，后两类以后再介绍。根据其在血压调节系统中的主要作用部分，抗高血压药物可分为：（1）作用于中枢神经系统的药物；（2）作用于血管平滑肌的药物；（3）作用于肾上腺能神经末梢的药物；（4）干扰肾素-血管紧张素系统的药物。

作用于中枢神经系统的药物，如盐酸可乐定、甲基多巴及利血平等。该类药物通过抑制交感神经冲动的传出，而导致血压下降。

作用于血管平滑肌的药物，如米诺地尔、肼酞嗪、双肼酞嗪或二氮嗪等。该类药物能直接松弛血管平滑肌，扩张小动脉管，使血压降低。这类药物也有血管扩张作用和利尿作用。

作用于肾上腺能神经末梢的药物，为肾上腺能神经阻断药，多为胍类化合物，如硫酸胍乙啶等。它们能阻断外周肾上腺能神经，使血压降低。

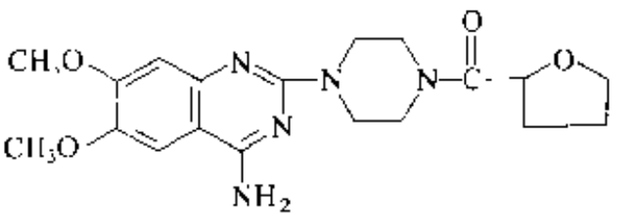
干扰肾素-血管紧张素系统的药物，按其作用的不同阶段可分为：（1）肾素抑制剂；（2）血管紧张素Ⅱ拮抗剂；（3）血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂。前两类药物的进展不大，后一类药物，即血管紧张素转化酶抑制剂是一类发展较快的抗高血压药物，如卡托普利、马来酸恩那普利等，而新的药物在不断地出现。这类药物又可分为含巯基和不含巯基的血管紧张素转化酶抑制剂。

### 08409　特拉唑嗪　Terazosin　[63590-64-7]

**其它名称**　学名：1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(四氢-2-呋喃基)羰基]哌嗪；1-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-[(tetrahydro-2-furanyl)carbonyl]piperazine

**别名**：降压宁；盐酸四喃唑嗪；Abbott 45975；Heitrin；Hytracin；Hytrin；Hytrinex；Itrin；Urodie；Vasocard；Vasomet；Vicard

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{25}N_5O_4$

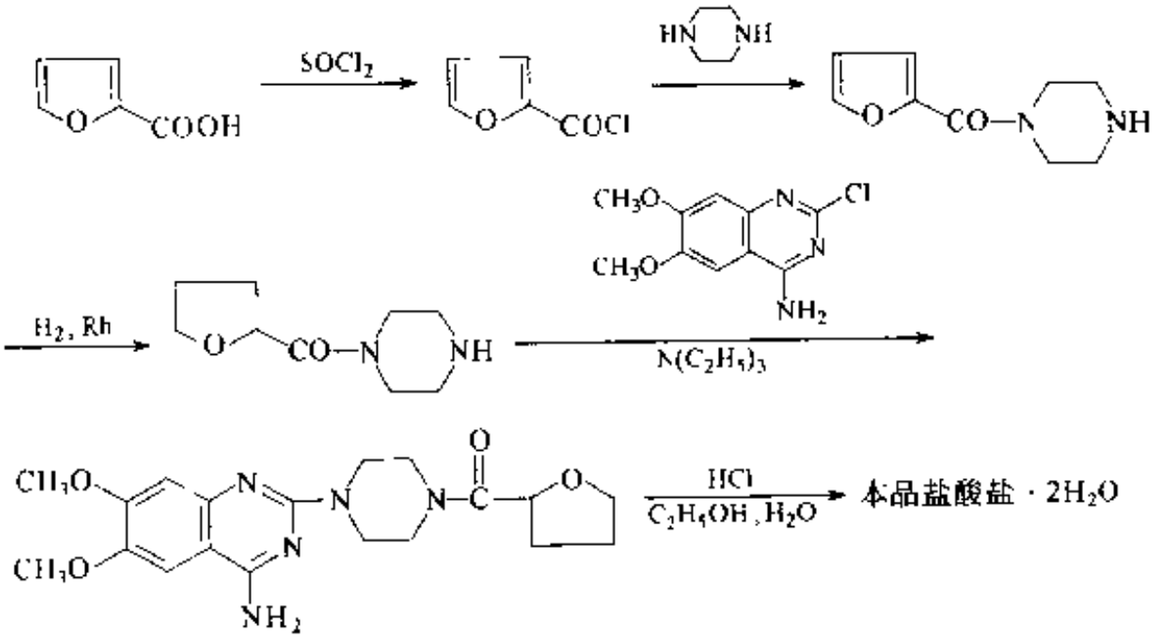
**相对分子质量**　387.44

**性状**　细微白色结晶，无臭无味，熔点272.6～274℃。25℃的溶解度（mg/ml）：甲醇33.7，水29.7，95%乙醇4.1，0.1mol/L盐酸3.8，氯仿1.2，丙酮0.01。几不溶于己烷。UV最大吸收（0.005%水）：212，245，330nm（a 65.7，127.5，24.0）。pKa（0.1mol/L氢氧化钠）7.1。

盐酸特拉唑嗪（Terazosin Hydrochloride）：$C_{19}H_{25}N_5O_4 \cdot HCl$。从异丙醇结晶，有吸湿性。熔点278～279℃。溶于水：761.2mg/ml。急性毒性$LD_{50}$小鼠（mg/kg）：259.3静脉注射。

盐酸特拉唑嗪二水合物：$C_{19}H_{25}N_5O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$。[70024-40-7]，熔点271～274℃。溶于水：24.2mg/ml。急性毒性$LD_{50}$雄、雌大鼠（mg/kg）：277，293静脉注射。

**制法**　以糠酸为原料，用氯化亚砜氯化生成糠酰氯，再对哌嗪进行单酰化，单酰化产物还原后与4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉在三乙胺存在下缩合，即得特拉唑嗪。在乙醇中用盐酸酸化可得含两个结晶水的盐酸特拉唑嗪。




**用途**　为喹唑啉衍生物，$\alpha_1$-受体阻滞剂，具有良好的降压作用。用于肾性，原发性轻、中度高血压和由细胞瘤引起的高血压。

**生产厂家**　美国Abbote公司开发，1985年首次在德国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:9297；[2] 陈玉彬，赵翔．特拉唑嗪合成路线图解．中国医药工业杂志，1996，27（12）：559～561；[3] Roteman R. 1-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-tetrahydrofuroyl)piperazine hydrochloride dihydrate. US 4251532，1981-01-17

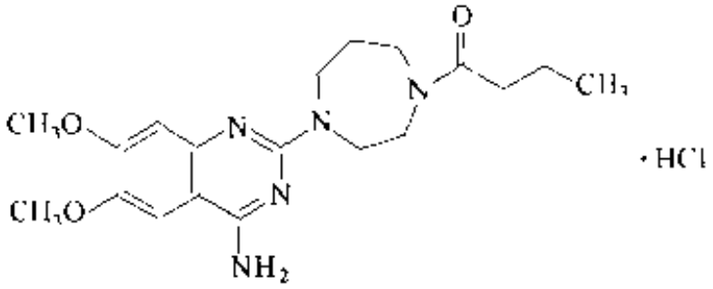
## 08410　盐酸布那唑嗪　Bunazosin Hydrochloride　[52712-76-2]

**其它名称**　学名：1-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)-4-丁酰基六氢-1*H*-1,4-二氮杂䓬盐酸盐；1-(4-Amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-butyrylhexahydro-1*H*-

1,4-diazepine hydrochloride

别名：布纳唑嗪;F-643;Detantol

**结构式**

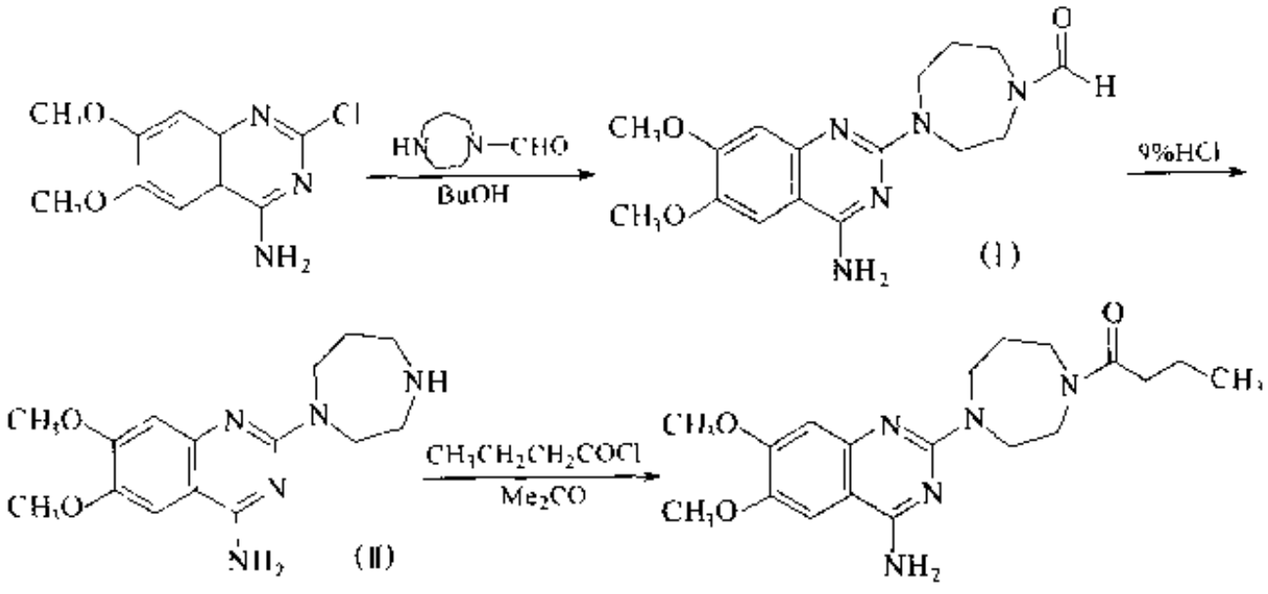


**分子式**　$C_{19}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl$

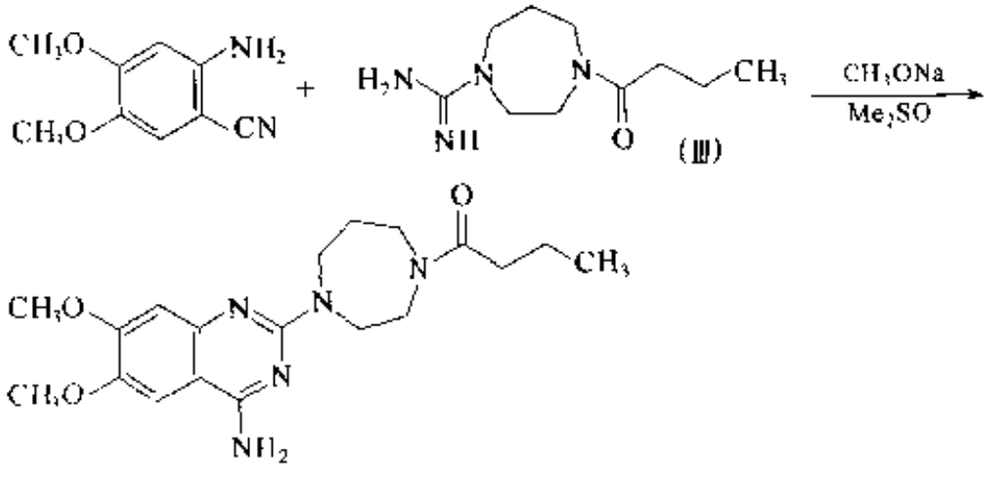
**相对分子质量**　409.91

**性状**　从甲醇-乙醇结晶，熔点 280～282℃。

**制法**　方法 1：4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉和 1-甲酰基高哌嗪，在丁醇中回流；生成的化合物（Ⅰ）在 9% 盐酸中回流，得化合物（Ⅱ），收率 80.4%。再和丁酰氯在丙酮中反应，得布那唑嗪。



方法 2：2-氨基-4,5-二甲氧基苯腈、化合物（Ⅲ）和甲醇钠，在二甲亚砜中回流，得布那唑嗪。



**用途**　为 $\alpha_1$-受体阻滞药，几乎不影响心率。用于原发性、肾性、嗜铬细胞瘤引起的高血压。

**生产厂家**　日本卫材制药公司开发，1985 年 7 月上市。

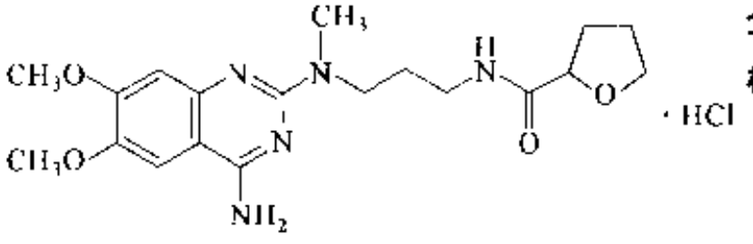
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:1512; [2] Takahashi T and Sugimoto H. Quinazoline compounds. US 3920636, 1975-11-18

## 08411　盐酸阿夫唑嗪　Alfuzosin Hydrochloride　[81403-68-1]

**其它名称**　学名：*N*-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲氨基]丙基]四氢-2-呋喃甲酰胺盐酸盐；*N*-[3-[(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)methylamino]propyl]tetrahydro-2-furancarboxamide hydrochloride

别名：SL-77.499-10；Alfoten；Urion；Xatral

**结构式**

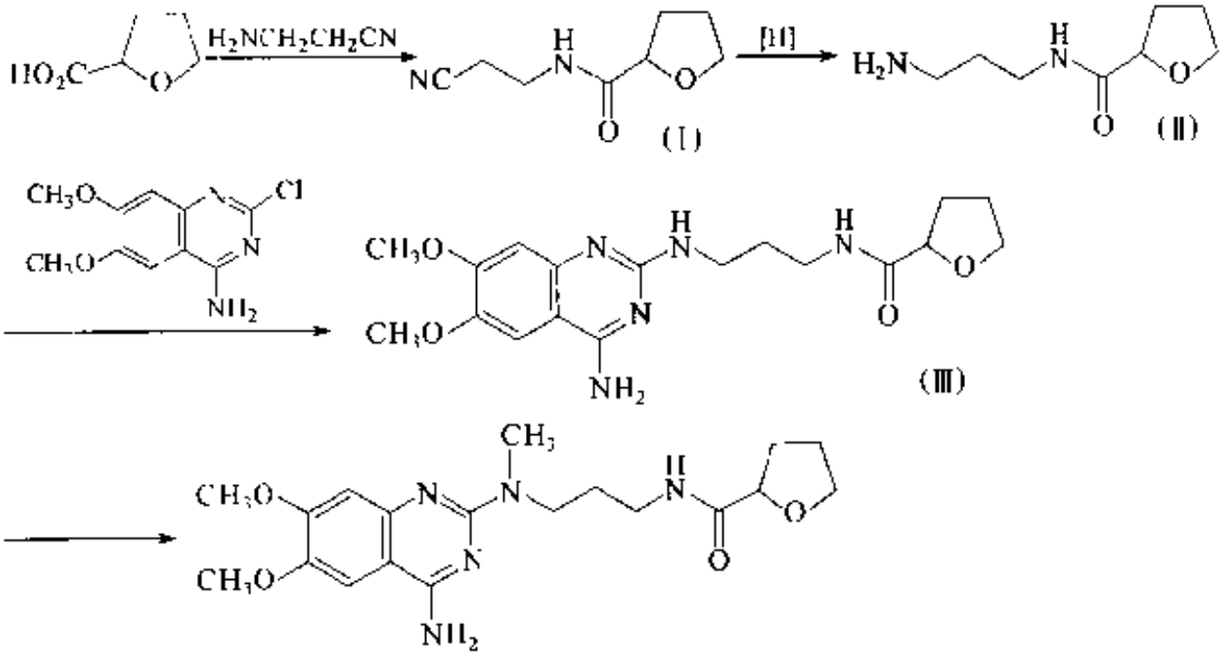


**分子式**　$C_{19}H_{27}N_5O_4 \cdot HCl$

**相对分子质量**　425.91

**性状**　从乙醇-乙醚结晶，熔点 225℃；熔点 235℃（分解）。pKa 8.13。

**制法**　四氢呋喃羧酸和 3-氨基丙腈反应，生成化合物（Ⅰ）。接着还原为化合物（Ⅱ），然后和 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉反应，得到的化合物（Ⅲ）再甲基化为阿夫唑嗪。



**用途**　$\alpha_1$-受体阻滞剂，属外周性降压药。用于高血压。

**生产厂家**　德国 Beiersdorf 公司开发，1988 年上市。

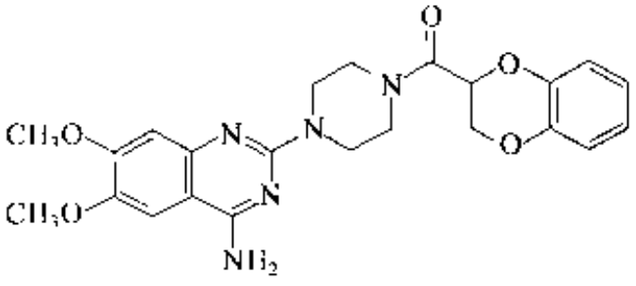
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：237；[2] Manoury P M. 4-Amino-6，7-dimethoxyquinazol-2-yl alkylenediamines. US 4315007，1982-01-09

## 08412　多沙唑嗪　Doxazosin　[74191-85-8]

**其它名称**　学名：4-氨基-2-[4-(1,4-苯并二噁烷-2-羰基)哌嗪-1-基]-6,7-二甲氧基喹唑啉；4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxyquinazoline

别名：UK-33274；Doxazosin Mesylate；UK-33274-27；Alfadil；Cardenalin；Cardular；Cardura；Carduran；Diblocin；Normothen；Supressin

**结构式**



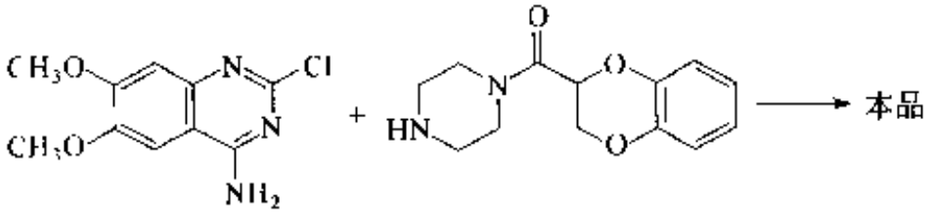
**分子式**　$C_{23}H_{25}N_5O_5$

**相对分子质量**　451.48

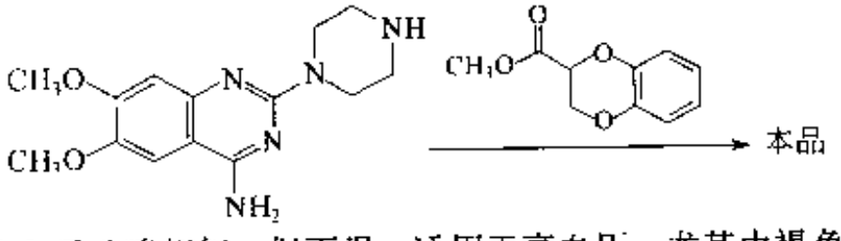
**性状**　盐酸多沙唑嗪（Doxazosin Monohydrochloride）：$C_{23}H_{25}N_5O_5\cdot HCl$。结晶，熔点 289～290℃。

甲磺酸多沙唑嗪（Doxazosin Mesylate）：$C_{23}H_{25}N_5O_5\cdot CH_4O_3S$。[77883-43-3]。白色或黄白色结晶性粉末，无臭。易溶于二甲亚砜，较难溶于冰醋酸，难溶于甲醇、乙醇或水，极难溶于氯仿，几不溶于乙醚。熔点 270～275℃（分解）。

**制法**　方法 1：4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉和2-(1-哌嗪羧酰基)-1,4-苯并二噁烷反应，即得多沙唑嗪。



方法 2：用1,4-苯并二噁烷-2-羧酸甲酯或其酰氯化物对下列片断酰化得到。



**用途**　其活性和哌唑嗪相似，但更强。适用于高血压，尤其由褐色细胞瘤引起的高血压。

**生产厂家**　英国 Pfizer 公司开发，1988 年上市。

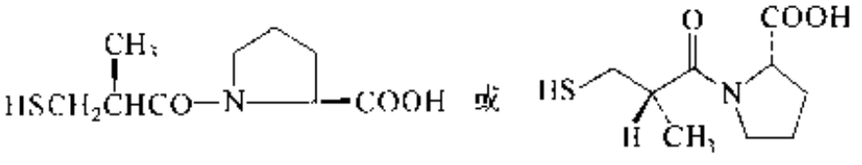
**参考资料** [1] Merck Index 12th:3489; [2] Campbell S F. 4-Amino-2-(piperazin-1-yl oder homopiperazin-1-yl)-chinazolinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel. DE 2847623, 1979-05-23; [3] Campbell S F. Antihypertensive 4-amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl) piperazin-1-yl or homopiperazin-1-yl] quinazolines. US 4188390, 1980-01-12

## 08413 卡托普利 Captopril [62571-86-2]

**其它名称** 学名：(S)-1-(3-巯基-2-甲基-1-氧代丙基)-L-脯氨酸；(S)-1-(3-Mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-proline

别名：甲巯丙脯酸；甲巯丙脯氨酸；巯甲丙脯酸；开搏通；Capoten; Lopirin; SQ-14225; Acediur; Acepril; Alopresin; Acepress; Captolane; Captoril; Dilabar; Garranil; Hipertil; Lopirin; Lopril; Tensobon; Tensopren

**结构式**



**分子式** $C_9H_{15}NO_3S$ **相对分子质量** 217.29

**性状** 白色或类白色结晶性粉末，有类似蒜的特臭，味咸。易溶于甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷或氯仿，溶于水，不溶于乙醚或己烷。其晶形有两种，为同质异晶体，熔点 106℃（稳定型）和熔点 84～86℃（不稳定型）；或熔点 87～88℃，再固化，第二熔点 104～105℃。$[\alpha]_D^{20}$ −126°～−132°(20mg 本品溶于 1ml 乙醇)。$pK_1$ 3.7，$pK_2$ 9.8。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：1040 静脉注射，6000 口服。

**制法** 方法 1：230g L-脯氨酸溶于 1 L 水和 400ml 5mol/L 氢氧化钠所成的溶液，用冰浴冷却，在剧烈搅拌下，半小时内分 5 批加入 460ml 5mol/L 氢氧化钠和 340ml 氯甲酸苄酯。加毕在室温下搅拌 1h，反应液用乙醚萃取 2 次后，用浓盐酸酸化。沉淀过滤，干燥，得 442g N-苄基羰基-L-脯氨酸，熔点 78～80℃。

180g N-苄基羰基-L-脯氨酸溶于 300ml 二氯甲烷，800ml 液体异丁烯和 7.2ml 浓硫酸所成的溶液，在压力容器中震荡 72h。减压后，蒸去异丁烯，剩余液依次用 5%碳酸钠及水洗，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩至干，得 205g N-苄基羰基-L-脯氨酸叔丁酯。

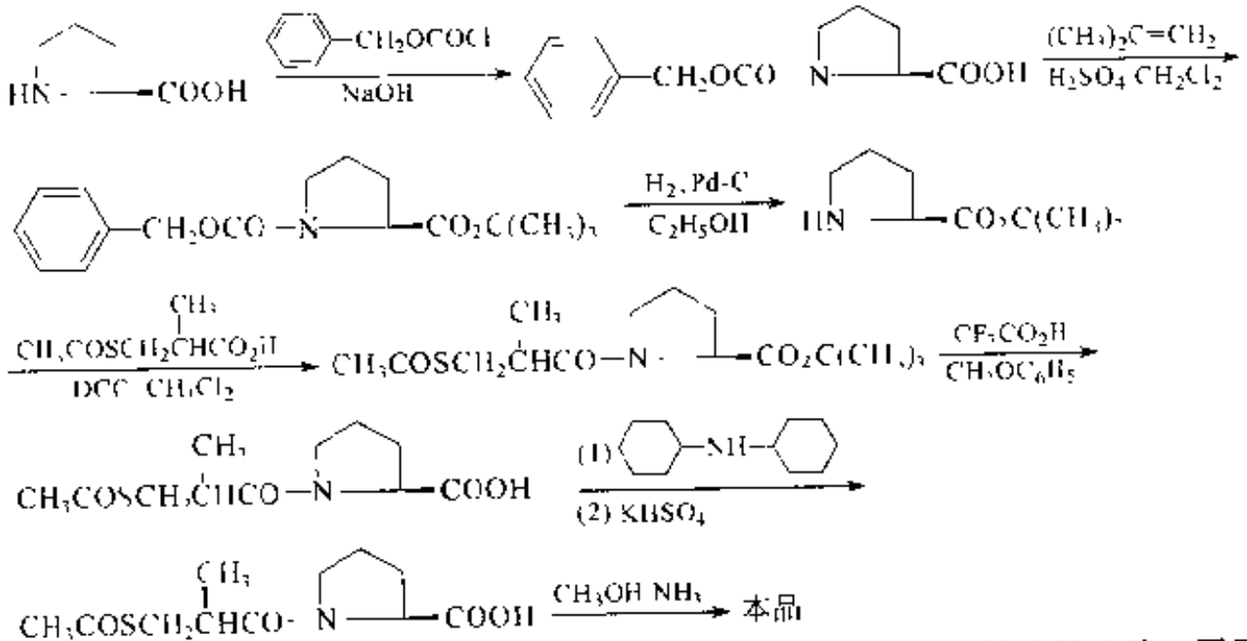
205g N-苄基羰基-L-脯氨酸叔丁酯溶于 1.2 L 无水乙醇，在常压下以 10%钯-炭为催化剂，加氢氢化直至逸出的氢气中仅有痕量的二氧化碳（约 24h）。过滤除去催化剂，滤液在 4.0kPa 下浓缩，剩余物真空蒸馏，得到 L-脯氨酸叔丁酯，沸点 50～51℃/133Pa。

5.1g L-脯氨酸叔丁酯溶于 40ml 二氯甲烷，搅拌并用冰浴冷却，加入 15ml

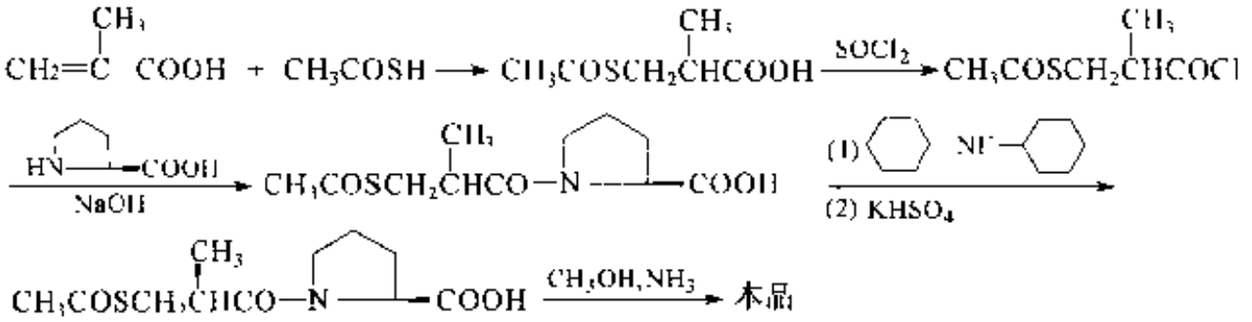
DCC（二环己基碳化二亚胺），随后立刻加入 4.9g 3-乙酰巯基-2-甲基丙酸溶于 5ml 二氯甲烷所成的溶液。在冰浴上搅拌 15min 后，再在室温下搅拌 16h，过滤除去沉淀，滤液减压浓缩至干，剩余物溶于醋酸乙酯，水洗至中性，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩至干。剩余物即为N-(3-乙酰巯基-2-甲基丙酰基)-L-脯氨基叔丁酯，用柱层析（硅胶-氯仿）提纯后得 7.9g。

往 55ml 苯甲醚和 110ml 三氟乙酸的混合溶液中，加入 7.8g N-(3-乙酰巯基-2-甲基丙酰基)-L-脯氨酸叔丁酯，在室温下放置 1h。减压蒸去溶剂，剩余物用乙醚-己烷沉淀数次，沉淀物（6.8g，消旋体）溶于 40ml 乙腈，加入 4.5ml 二环己胺，其中只有（S,S）异构体可和二环己胺成盐。过滤出结晶的盐，并在新蒸馏过的乙腈中沸腾，然后冷至室温，过滤，得到 3.8g 的（S,S）L-脯氨酸衍生物的二环己胺盐，熔点 187～188℃。用丙醇重结晶后，$[\alpha]_D$ -67°（C -1.4，乙醇）。该盐悬浮于 5%硫酸氢钾和醋酸乙酯的混合溶液。分出的有机层水洗，并浓缩至干，剩余物用醋酸乙酯-己烷结晶，得光学活性的(S,S)-N-(3-乙酰巯基-2-D-甲基丙酰基)-L-脯氨酸，熔点 83～85℃。

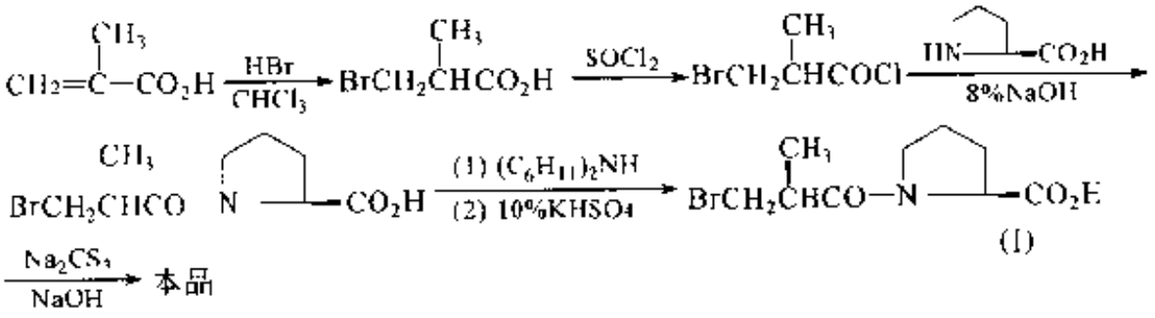
0.85g 上述得到的光学活性的脯氨酸衍生物溶于 5.5mol/L 氨的甲醇溶液，在室温下保持 2h。减压蒸去溶剂，剩余物溶于水，用酸型离子交换树脂（Dowex50，分析级）进行层析，展开液为水。收集巯醇试验现阳性的流出液，冷冰干燥。剩余物用丙酮-己烷结晶，得 0.3g 的卡托普利，熔点 103～104℃。




方法 2：α-甲基丙烯酸和硫代乙酸加成，得到 α-甲基-β-乙酰硫基乙酸，再用氯化亚砜氯化成酰氯后，直接和脯氨酸在氢氧化钠（作为缚酸剂）的作用下，得到 N-（3-乙酰巯基-2-甲基丙酰基）-L-脯氨酸，此是消旋体，和方法 1 一样，用二环己胺成盐进行光学拆分，得到（S，S）体，然后氨解脱去乙酰基，即得卡托普利。



方法 3：2-甲基丙烯酸溶于氯仿，在－10℃和搅拌下，通入理论量的溴化氢，0℃静置过夜。浓缩，收集 81.5～84℃／670Pa 的馏分，得 3-溴-2-甲基丙酸，收率 90.9%～93.1%。往 3-溴-2-甲基丙酸中，滴加氯化亚砜，升至 70℃搅拌。排除残气后，收集 41～43℃/1.2kPa 的馏分，得 3-溴-2-甲基丙酰氯，收率 89.5%～90.3%。在－2℃和搅拌下，往 8%氢氧化钠和 L-脯氨酸的溶液中，滴加 3-溴-2-甲基丙酰氯。滴完搅拌。冷却，用浓盐酸调至 pH＝1～2，乙酸乙酯提取，干燥，过滤。搅拌下滴入二环己胺，然后置冰柜中冷却，抽滤，干燥，异丙醇重结晶，得化合物（I）的二环己胺盐，收率 47.1%～48.3%。将其溶于 10%硫酸氢钾，加入乙酸乙酯，搅拌，用乙酸乙酯提取，干燥，过滤，蒸干，用乙酸乙酯-正己烷重结晶，得有光学活性的化合物（I），收率 85.5%～88.6%，$[\alpha]_D^{20}$ －94.1°～－95.4°。将化合物（I）、氢氧化钠水溶液和三硫代碳钠，在 50℃搅拌。冷至室温，过滤，乙酸乙酯提取，干燥，过滤，浓缩，用乙酸乙酯重结晶，得卡托普利，收率 65.9%，熔点 104～107℃，$[\alpha]_D^{20}$ －127°（C ＝2.0，乙醇）。



**规格**　按干燥品计算，含 $C_9H_{15}NO_3S$ 不得少于 97.5%；熔点 104～110℃；干燥失重不得过 0.5%；炽灼残渣不得过 0.1%；含重金属不得过 0.002%。

**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂，有明显降压和减低心脏负荷等作用。用于不同类型的高血压，对心力衰竭也有效。和利尿药氢氯噻嗪成复方，商品名为 Capozide、Acezide，1984 年上市。

**生产厂家**　江苏南通第三制药厂，江苏中外合资常州奔驰制药有限公司，四川西南制药二厂，海南普利制药有限公司，江苏太仓制药厂，江苏中外合资常州三联制药有限公司，山东潍坊制药厂，江苏常州制药厂，浙江浙南制药厂，浙江临海市华海合成化工厂，江苏徐州第三制药厂。

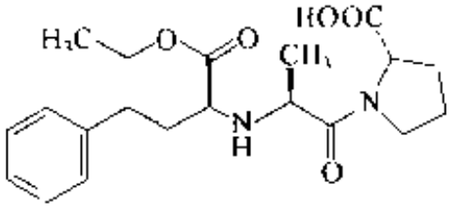
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:1817; [2] 姜林海，卞在利，王乐飞，张文烨．卡托普利合成路线图解．中国医药工业杂志，1993，24（6）：274－276；[3] 刘仁涌，李慧琴，刘存庆，付耕．卡托普利合成方法的改进．沈阳药科大学学报，1997，14（4）：262－264；[4] 中国药典 1995 年版二部：125；[5] 药品红外光谱集．第一卷（1995）：光谱号 96；[6] 美国药典 23 版：263

## 08414　依那普利　Enalapril　[75847-73-3]

**其它名称**　学名：(S)-1-[N-(1-乙氧羰基-3-苯基丙基)-L-丙氨酰基]-L-脯氨酸；(S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline

别名：恩那普利；恩纳普利；苯酯丙脯酸；苯丁酯脯酸；悦宁定；Amprace; Bitensil; Cardiovet; Enacard; Enapren; Glioten; Hipoartel; Innovace; Lotrial; Olivin; Pres; Xanef; Vasotec; Renitec; Reniten; Renivace

**结构式**

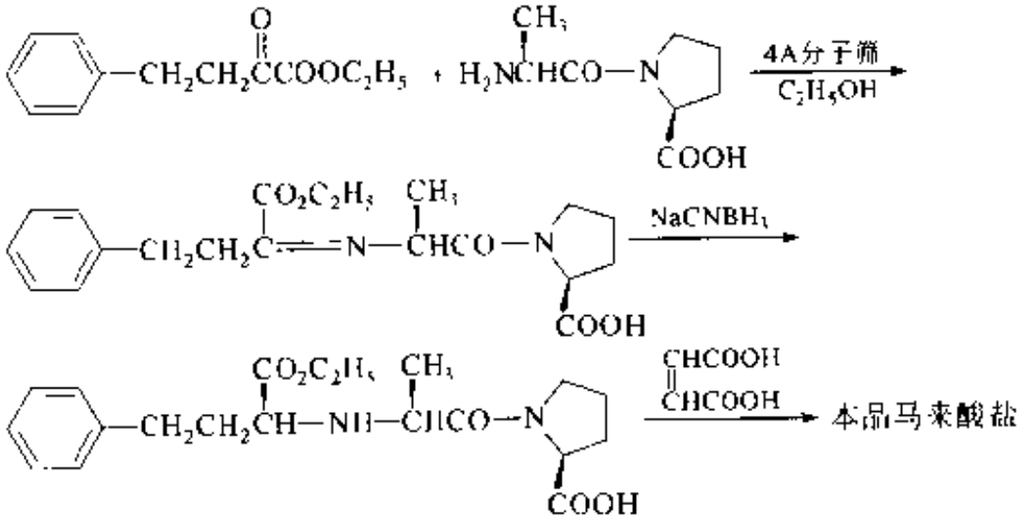


**分子式**　$C_{20}H_{28}N_2O_5$

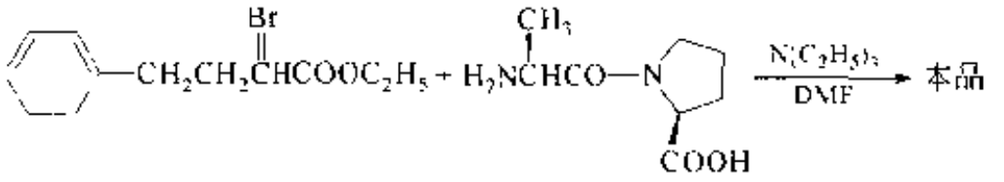
**相对分子质量**　376.45

**性状**　马来酸依那普利（Enalapril Maleate）：$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$。[76095-16-4]。白色针状结晶或结晶性粉末，无臭无味。易溶于水，微溶于乙腈。熔点 143－144.5℃；$[\alpha]_D^{25}$ －42.2°（C －1，甲醇）。pH（1%水溶液）＝2.6。$pKa_1$ 3.0，$pKa_2$（25℃）5.4。

**制法**　方法 1：α-氧代苯丁酸乙酯和 L-丙氨酰-L-脯氨酸二肽在 4A 分子筛作用下缩合，生成 Schiff's 碱，再用氰硼氢化钠还原即得依那普利，如进一步和马来酸成盐可得马来酸依那普利。




方法 2：也可用 α-溴代苯丁酸乙酯和 L-丙氨酰-L-脯氨酸二肽在二甲基甲酰胺溶液中，三乙胺作用下缩合，一步即可得到依那普利。



方法3：上述方法均需苯丁酸的衍生物，在原料受限制时可采用下面的方法。

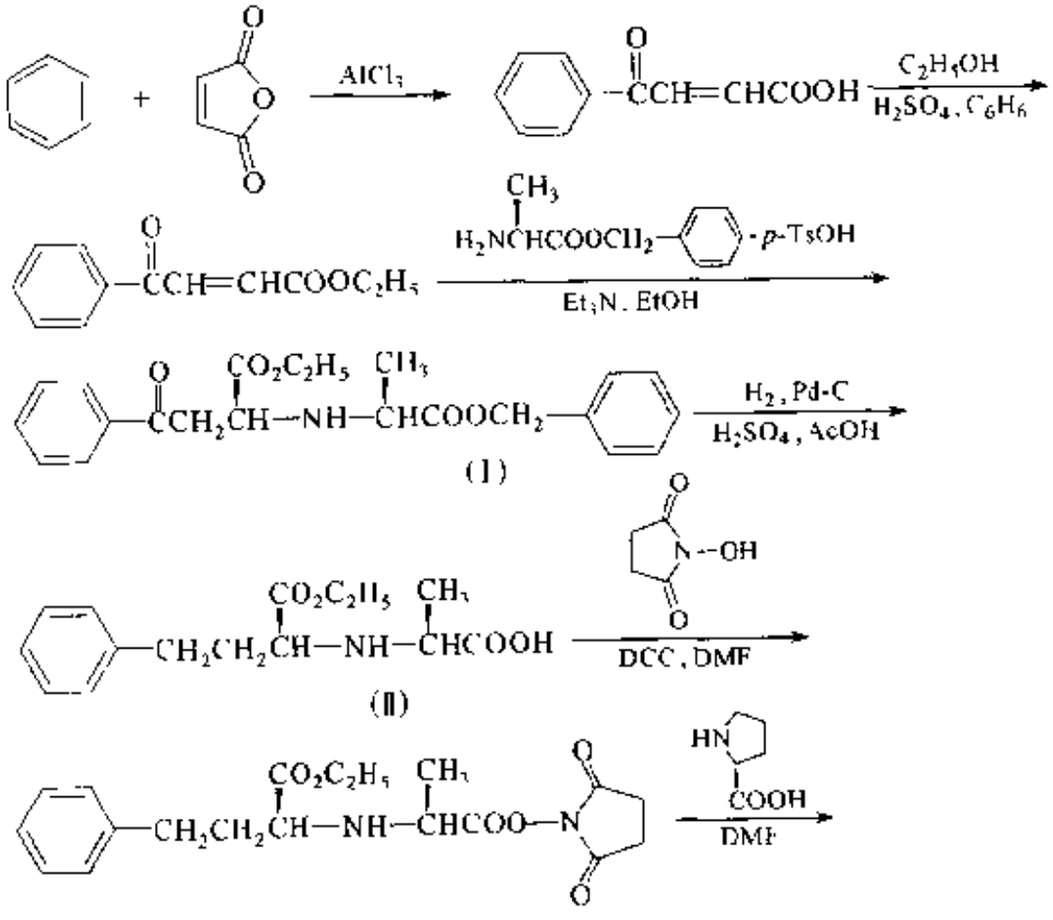
用丁烯二酸酐对苯进行酰化，生成β-苯甲酰丙烯酸，收率90.1%。

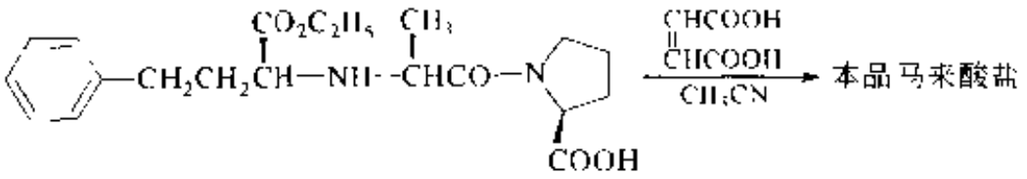
β-苯甲酰丙烯酸、无水乙醇、苯和浓硫酸，回流分水。氢氧化钠溶液中和，饱和氯化钠和水洗，干燥，过滤。滤液减压浓缩，蒸馏收集148～150℃/133Pa的馏分，得β-苯甲酰丙烯酸乙酯，收率97.3%。

β-苯甲酰丙烯酸乙酯、丙氨酸苄酯对甲苯磺酸盐、无水乙醇和三乙胺混合，在室温下搅拌，过滤出固体，烘干得化合物（Ⅰ），收率75%。

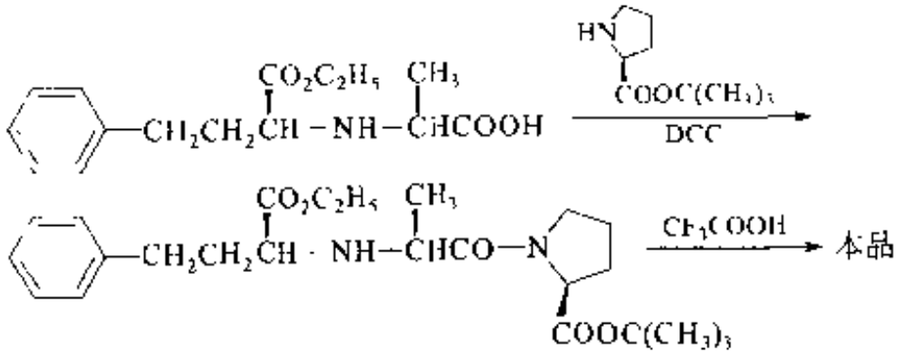
化合物（Ⅰ）、硫酸、冰乙酸和10%钯-炭催化剂，通氢。过滤，滤液减压浓缩至干，碱处理后洗涤。用乙酸乙酯重结晶，得化合物（Ⅱ），收率52.6%。

化合物(Ⅱ)和N-羟基琥珀酰亚胺溶于二甲基甲酰胺，冰浴冷却下分批加入二环己基碳化二亚胺(DCC)，在室温下搅拌。冰浴冷却下加入L-脯氨酸四甲基铵盐的二甲基甲酰胺溶液，反应。滤去固体，用酸碱处理后，用乙酸乙酯提取。提取液干燥，减压浓缩。残液溶于乙腈，加入马来酸的乙腈溶液，充分搅拌后放置过夜。滤得固体，用乙腈重结晶，得白色针状结晶的马来酸依那普利，收率46.7%。





上面的化合物（Ⅱ）直接和脯氨酸叔丁酯，在 DCC 存在下缩合，然后水解脱去叔丁醇得到依那普利。



**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂（ACE-Ⅰ），是继卡托普利之后世界上第 2 个上市的 ACE-Ⅰ。治疗高血压的作用和卡托普利相似，但比卡托普利强，作用缓慢而持久。和卡托普利一样，和利尿药双氢氯噻嗪配成复方（商品名为 Vasceretic，1988 年上市），疗效一般可提高 15%～30%。用于原发性、肾性高血压、肾血管性高血压、恶性高血压等，还适用于充血性心力衰竭，特别是高肾素、高血钙需要长期用药的高血压病人和洋地黄、利尿药治疗无效的充血性心力衰竭的患者，还可用于卡托普利不能耐受的病人。

**生产厂家**　Merk Sharp & Dohme 公司开发，1984 年在德国首次上市。

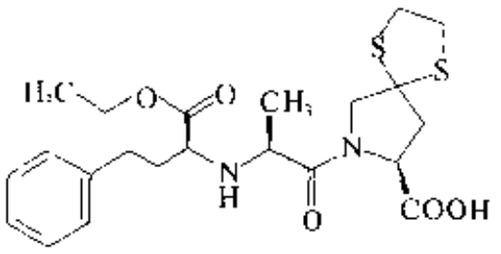
**参考资料**　[1] 陈静，谌英武．马来酸依那普利合成路线图解．中国医药工业杂志，1993，24（7）：332～333；[2] 李万玉，余缙，靳红卫．新型血管紧张素转化酶抑制剂 Enalapril 的合成研究．中国药物化学杂志，1995，5（3）：218～220；[3] Merck Index 12th：3605；[4] Bajaj A A. Topics in clinical pharmacology：a second-generation angiotensinconverting enzyme inhibitor. Am J Med Sci，1988，296：332；[5] Patchett A A，Harris E，Tristram E W，et al. A new class of angiotensinconverting enzyme inhibitor. Nature，1980，288：280

## 08415　螺普利　Spirapril　[83647-97-6]

**其它名称**　学名：[8S-[7[$R^*$($R^*$)],8$R^*$]]-7-[2-[[1-(乙氧羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧丙基]-1,4-二硫-7-氮杂螺[4.4]壬-8-羧酸；[8S-[7[$R^*$($R^*$)],8$R^*$]]-7-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylic acid

别名：Sch-33844；TI-211-950；Renormax；Renpress；Sandopril；Spiraprilic acid；Sch-33861

**结构式**



**分子式**　$C_{22}H_{30}N_2O_5S_2$

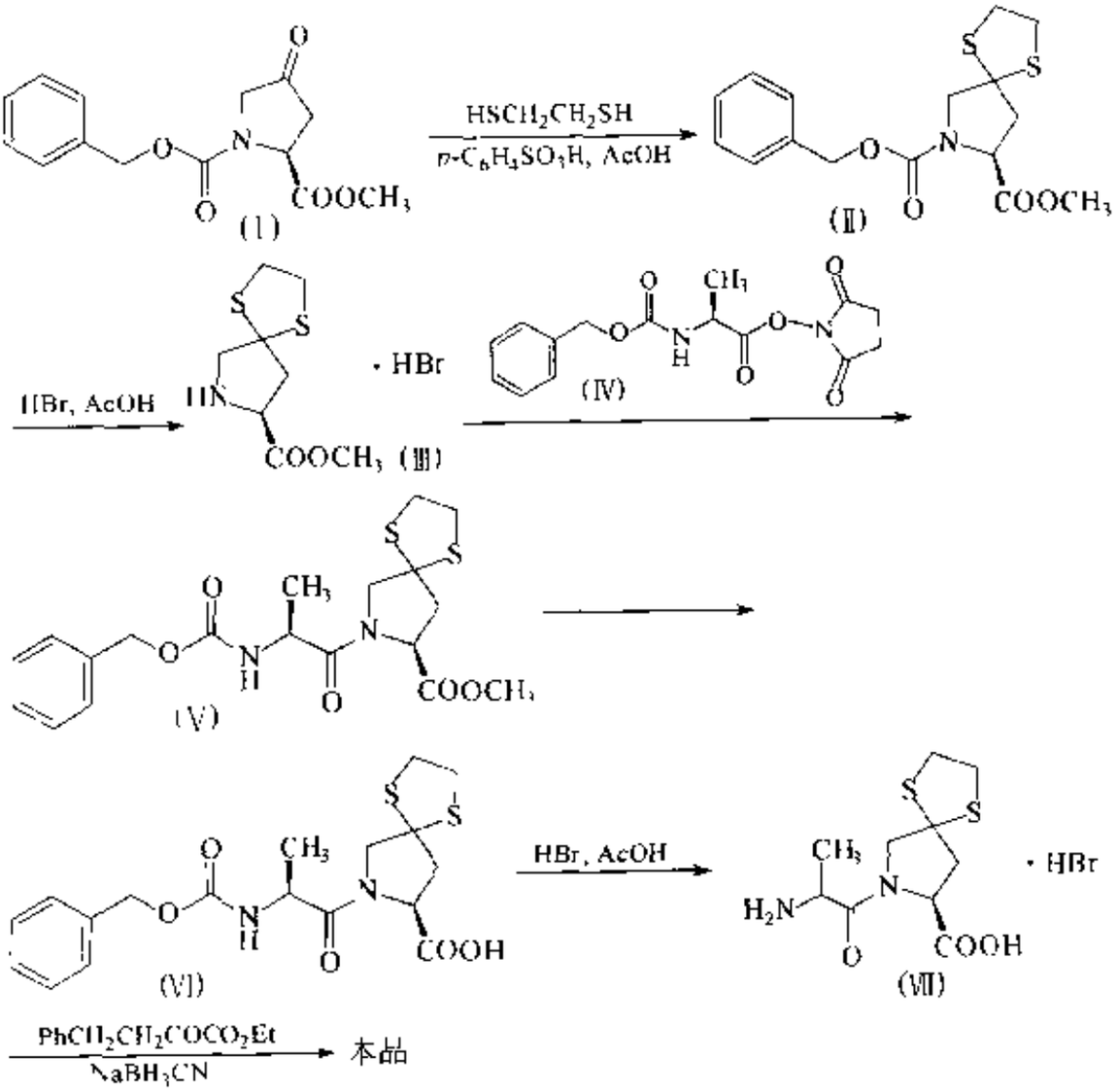
**相对分子质量**　466.62

**性状**　半水合物(Hemihydrate)：白色泡沫状物。$[\alpha]_D^{26}-29.5°$($C=0.2$，乙醇)。

盐酸螺普利（Spirapril Hydrochloride)：$C_{22}H_{30}N_2O_5S_2\cdot HCl$。[94841-17-5]，白色固体，熔点 192～194℃（分解)。$[\alpha]_D^{26}-11.2°$（$C=0.4$，乙醇)。

螺普利拉（Spiraprilat)：$C_{20}H_{26}N_2O_5S_2$。[83602-05-5]。为螺普利的二酸、半水合物，熔点 163～165℃。$[\alpha]_D^{26}+4.1°$（$C=0.4$，乙醇)。

**制法**　化合物(Ⅰ)和乙二硫醇，在含对甲苯磺酸的乙酸中反应，得到化合物(Ⅱ)。再经溴化氢-乙酸脱去保护基，得到化合物(Ⅲ)。(Ⅲ)和化合物(Ⅳ)缩合，生成物(Ⅴ)再经水解，得到化合物(Ⅵ)。然后经溴化氢-乙酸脱去保护基，得到化合物(Ⅶ)。最后和 2-氧-4-苯基丁酸乙酯，在氰三氢硼钠存在下，进行还原烷化，得到螺普利。

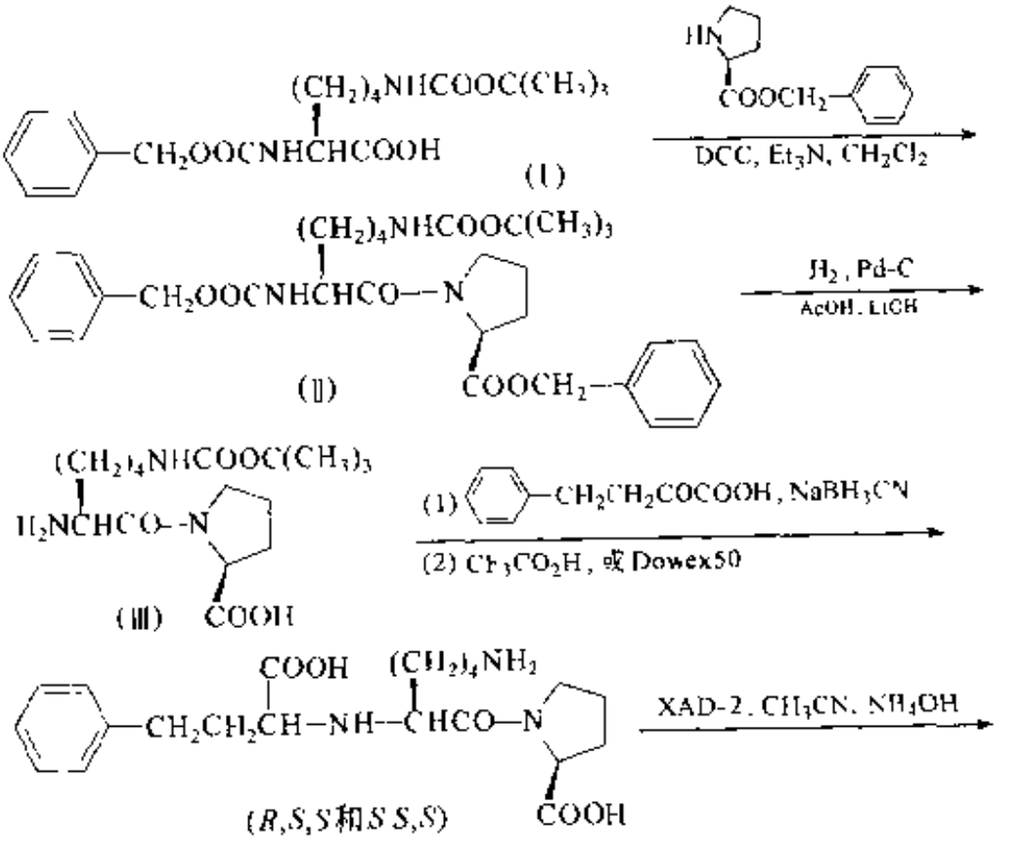


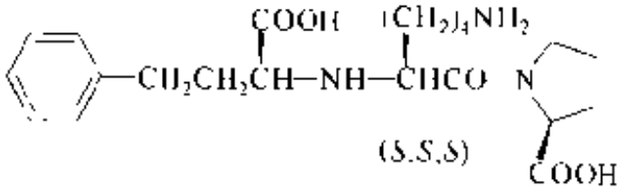
79%。

化合物（Ⅱ）（2.85g，5.0mmol）溶于100ml乙醇，加入0.5g乙酸和0.5g 10%钯-炭催化剂，在室温和0.28MPa的氢压下氢化15h。过滤，滤液浓缩至干，得1.35g白色固体的化合物（Ⅲ），收率78%。

化合物（Ⅲ）（2.68g，7.80mmol）和2-氧-4-苯基丁酸（6.95g，39.0mmol）悬浮于70ml水，用稀氢氧化钠溶液调至pH=7.0。在8h中，每次2ml，分批加入$NaBH_3CN$（1.47g，23.4mmol）在28ml水中的溶液。加毕，在室温下搅拌过夜　和200ml湿Dowex 50（$H^+$，50～100μm柱一起搅拌数小时，至无氢气逸出为止。在此期间，溶液的pH值降至1～2，并析出黄色的胶状物。分去该胶状物，澄清溶液通过装有400ml新鲜Dowex的柱子，然后洗至流出液的pH值约5，最后用2%吡啶水溶液将产物洗脱。减压浓缩，得2.75g赖诺普利粗品，收率87%。

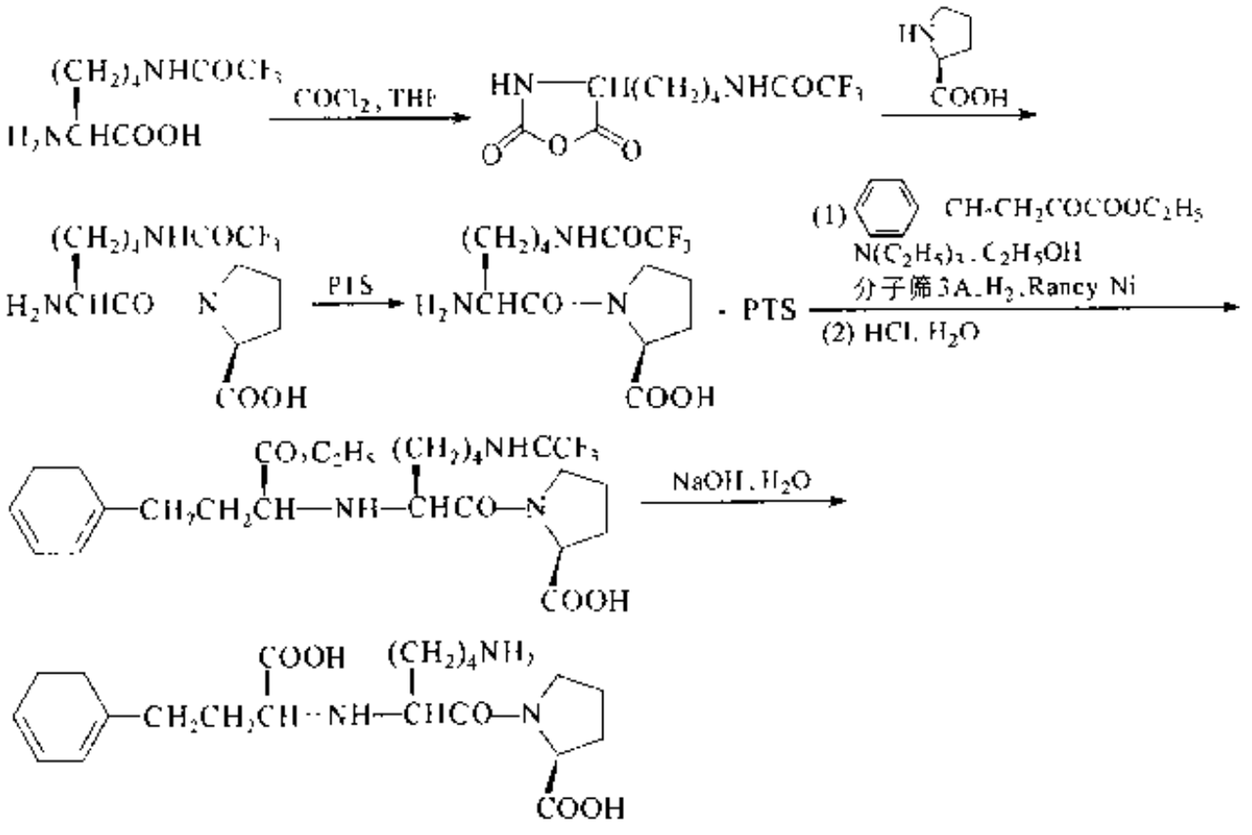
上述得到的粗品可用XAD-2聚苯乙烯树脂填充柱进行光学异构体分离，也可通过结晶来分离。把该2.75g粗品溶于10ml甲醇，过滤收集析出的白色结晶性沉淀，用甲醇洗。滤液浓缩至较小体积，产生更多的结晶性固体的沉淀。重复4次，得1.34g在甲醇中不溶的固体。由HPLC可知，其中89%为活性低的(*R*.*S*.*S*)-异构体。把溶于甲醇的那部分（约1.41g在5ml甲醇中）加到LH-20柱（2.5×230cm），用甲醇洗脱。收集得1.16g，其中含50:50的（*S*.*S*.*S*）和（*R*.*S*.*S*）。



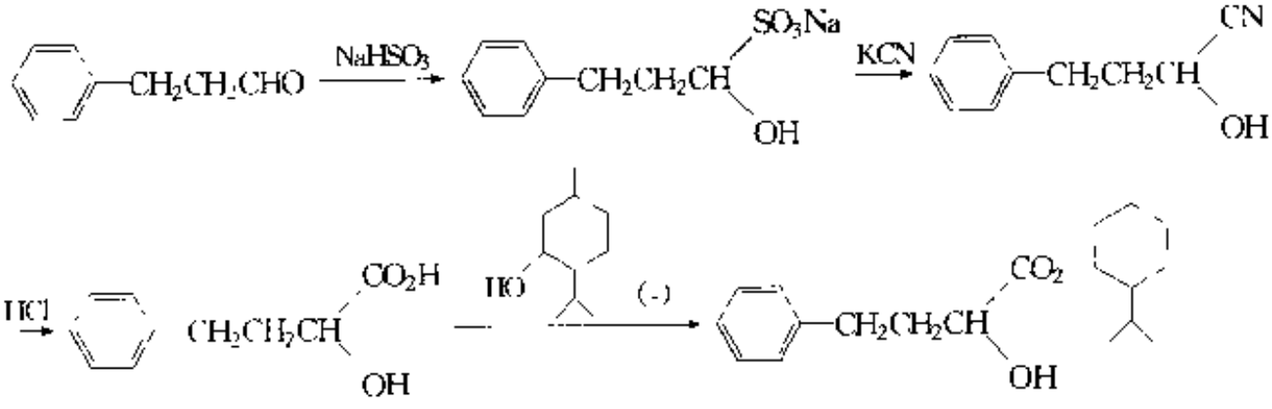


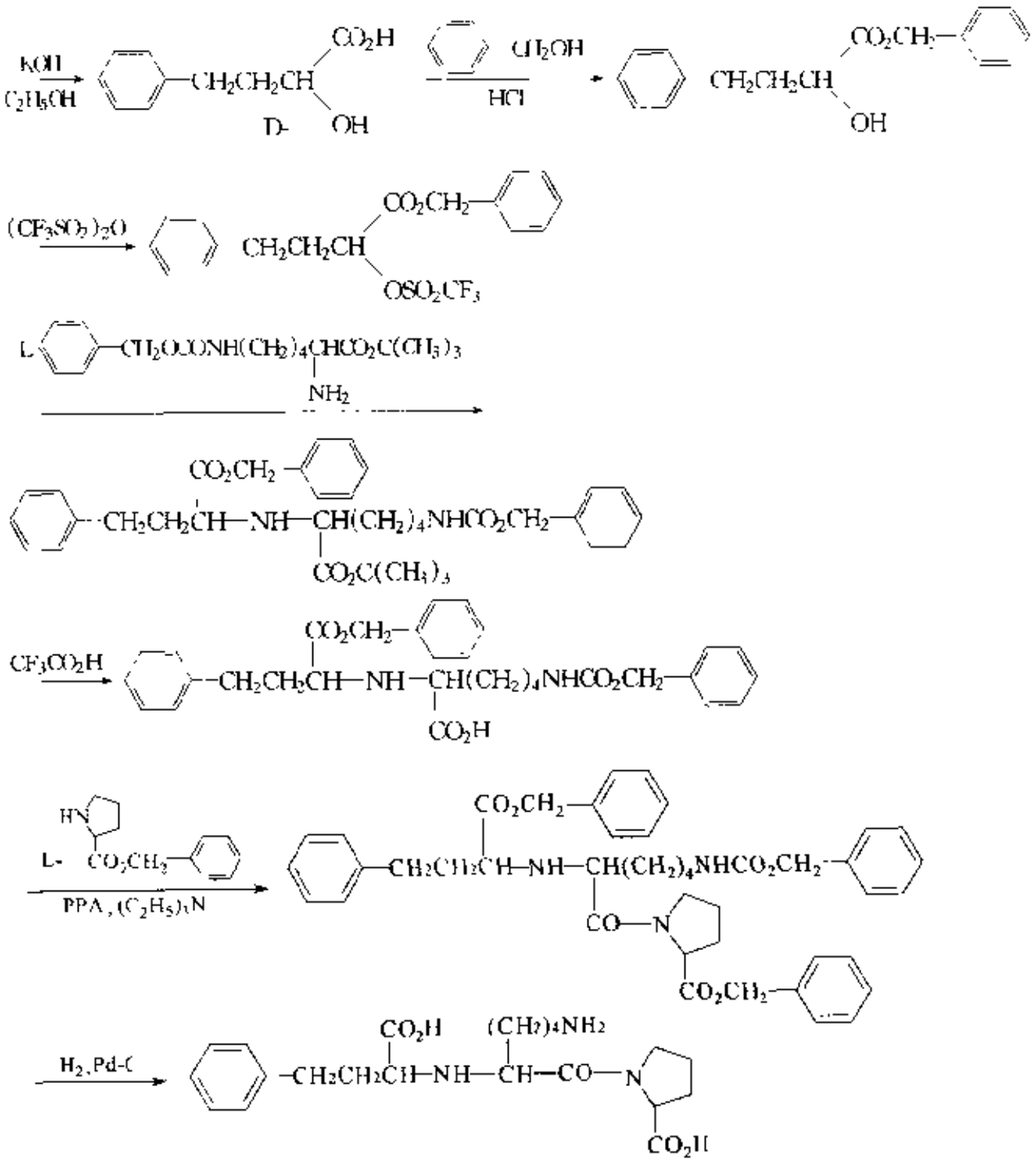
(*S,S,S*)

也可用已用三氟乙酰基对末端氨基进行了保护的赖氨酸为原料，经和光气反应，再和脯氨酸缩合，然后和 *α*-氧代苯丁酸乙酯缩合，氢化还原，酸化，水解得到赖诺普利。



方法 2：苯丙醛用亚硫酸氢钠作用后，再和氰化钾反应，并酸化生成 2-羟基-4-苯基丁酸，经拆分得到 D 构型的 2-羟基-4-苯基丁酸，和苄醇酯化，然后和三氟甲磺酸酐反应，对 2 位羟基进行甲磺酰化，使该羟基在用 L 型的赖氨酸衍生物对其的取代反应容易进行，取代后酸化使赖氨酸的羧基游离，接着和 L 型的脯氨酸苄酯反应，最后氢化脱去所有的保护基，得到赖诺普利。





**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂（ACE-Ⅰ），是依那普利的赖氨酸衍生物，是世界上第3个上市的不含巯基的ACE-Ⅰ。长效，每日给药一次，且用量只有卡托普利的1/20、依那普利的1/4，口服生物利用度更好。疗效显著，对中、重型患者，要优于卡托普利和依那普利。对心脏无直接作用，不会引起心律失常，无中枢作用，亦无血压反跳等不良反应，能用于伴有糖尿病、哮喘、外周血管疾病、精神病和充血性心力衰竭等症，及对其它治疗药物有禁忌的高血压患者。对充血性心力衰竭短期长期均有效。

**生产厂家**　美国 Merk & Co 公司开发，1987年底在新西兰首次上市，与双氢氯

噻嗪和复方制剂，商品为“Prinzide”于1989年2月获美国FDA批准。

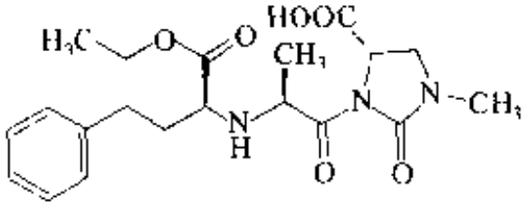
**参考资料**　[1] 陈静，谌英武．赖诺普利合成路线图解．中国医药工业杂志，1995，26(6)：283～285；[2] Harris E E, Patchett A A, Tristram E W, et al. Aminoacid derivatives as antihypertensives. US 4374829, 1983-02-22; [3] Merck Index 12th: 5540; [4] Patchett A A and Wu M T. Aminoacyl-containing dipeptide derivatives useful as antihypertensives. US 4555502, 1985 11-26

## 08417　咪达普利　Imidapril　[89371-37-9]

**其它名称**　学名：(4S)-3-[(2S)-2-[N-[(1S)-1-(乙氧羰基)-3-苯丙基]氨基]丙酰基]-1-甲基-2-氧代咪唑烷-4-羧酸；(4S)-3-[(2S)-2-[N-[(1S)-1-(Ethyoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propionyl]-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid

别名：伊米普利；易米达里；TA-6366；Tanapril；Novaloc

**结构式**



**分子式**　$C_{20}H_{27}N_3O_6$

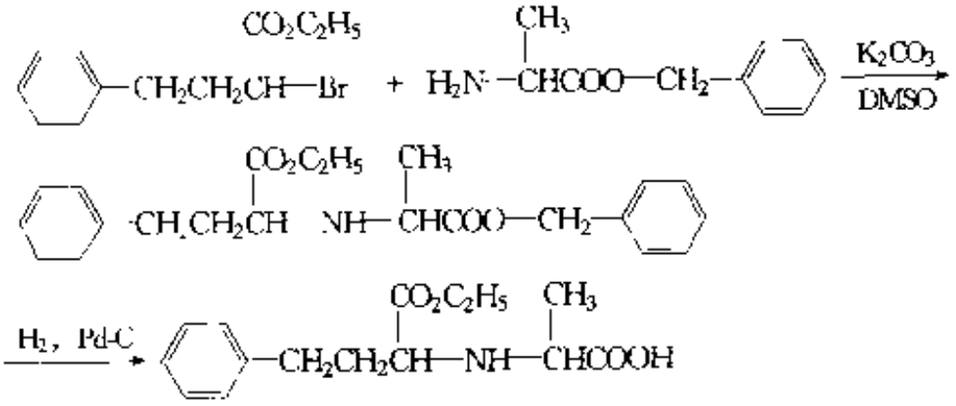
**相对分子质量**　405.45

**性状**　从乙酸乙酯-*n*-已烷得无色结晶，熔点139～140℃。$[\alpha]_D^{20}$ -71.7°（*C* = 0.5，乙醇）。

盐酸咪达普利（Imidapril Hydrochloride）：$C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$。[89396-94-1]。无色结晶，熔点214～216℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ -64.1°（*C* = 0.5、乙醇）。

咪达普利拉（Imidaprilat）：$C_{18}H_{23}N_3O_6$。[89371-44-8]。为咪达普利的二酸。结晶，熔点239～241℃（分解）。$[\alpha]_D^{19}$ -88.4°（*C* = 1，5%碳酸氢钠溶液）。

**制法**　在碳酸钾存在下，用α-溴代苯丁酸乙酯对丙氨酸苄酯进行N上的烷基化反应，再氢解脱去苄基，生成的游离酸用*N*-羟基琥珀酰亚胺酯化后，与咪唑啉酯在叔丁醇钾的叔丁醇溶液中反应，产物经水解，酸化得到盐酸咪达普利。



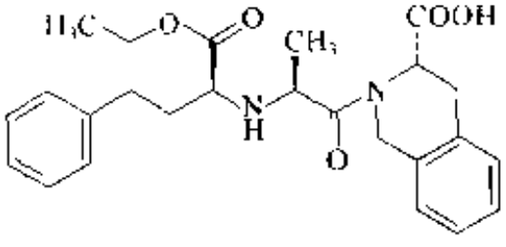
利.国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1993，14（4）：238－240；［3］Yoneda N，Kato J，Hayashi K，et al. Antihypertensive 2-oxoimidazolidine derivatives. US 4508727，1985 04-02

## 08418　喹那普利　Quinapril　[85441-61-8]

**其它名称**　学名：[3S-[2[$R^*$($R^*$)],3$R^*$]]-2-[2-[[1-(乙氧羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧内基]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸；[3S-[2[$R^*$($R^*$)],3$R^*$]]-2-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarboxylic acid

别名：CI-906；PD-109452-2；Accupril；Accuprin；Accupro；Acequin；Acuitel；Korec；Quinazil

**结构式**



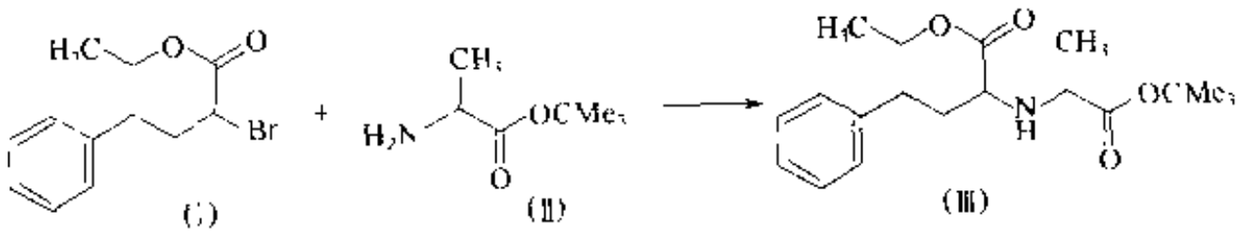
**分子式**　$C_{25}H_{30}N_2O_5$

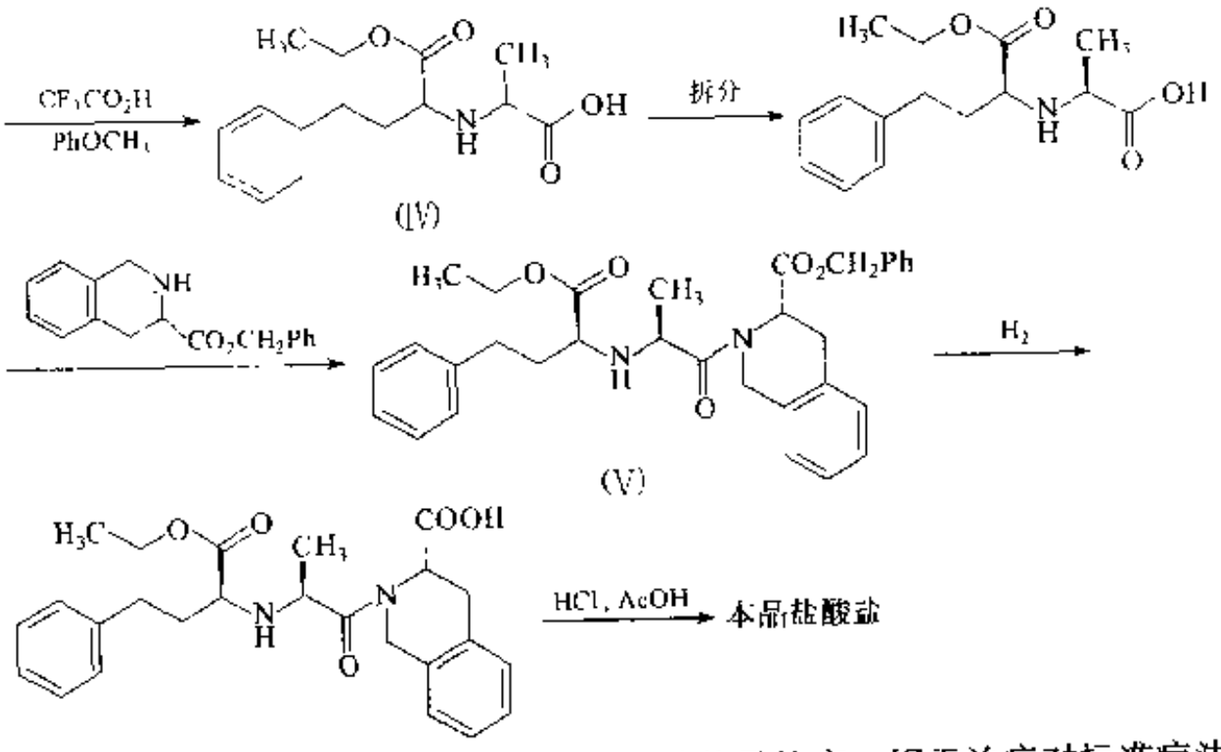
**相对分子质量**　438.52

**性状**　盐酸喹那普利（Quinapril Hydrochloride）：$C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$。［82586-55-8］。从乙酸乙酯-甲苯结晶，熔点 120～130℃，$[\alpha]_D^{25}$ + 14.5°（C = 1.2，乙醇），或从乙腈得白色结晶性固体，熔点 119－121.5℃，$[\alpha]_D^{25}$ + 15.4°（C = 2，甲醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：1739，1840，4280，3541口服；504，523，158，107 静脉注射。

喹那普利拉（Quinaprilat）：$C_{23}H_{26}N_2O_5$。［82768-85-2］。为喹那普利的二酸。从甲醇-乙醚得其水合物结晶，熔点 166～168℃。$[\alpha]_D^{23}$ + 20.9°（C = 1，甲醇）。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）缩合，得到化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）经三氟乙酸酸性水解，得化合物（Ⅳ）。（Ⅳ）经拆分，得其光学异构体后，再和四氢-3-异喹啉羧酸苄酯缩合，得化合物（Ⅴ）。（Ⅴ）氢化脱去苄基，即得喹那普利。喹那普利溶于含气体氯化氢的冰乙酸中，搅拌 2h 20min，然后用二甲苯稀释，过滤得复盐。将此有光泽的固体溶于 60℃ 的乙腈，得到的产物在 50℃ 于真空下干燥 16h，得盐酸喹那普利，收率 91.2%。






**用途** 血管紧张素转化酶抑制剂，强效及特异性高。用于治疗对标准疗法无效或有副作用的各级原发性高血压，和强心苷或利尿剂联用治疗充血性心力衰竭。

**生产厂家** 英国 Warner-Lambert 公司开发，1989 年上市。

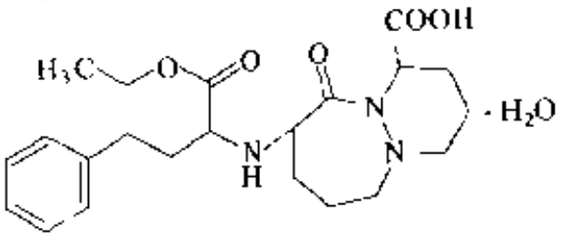
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8233; [2] Hoefle M L and Klutchko S. Substituted acyl derivatives of 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acids. US 4344949, 1982-08-17; [3] Goel O P and Krolls U. Crystalline quinapril and a process for production the same. US 4761479, 1988-08-02

## 08419 西拉普利 Cilazapril [92077-78-6]

**其它名称** 学名：[1*S*-[1α,9α(*R**)]]-9-[[1-(乙氧羰基)-3-苯基丙基]氨基]八氢-10-氧代-6*H*-哒嗪并[1,2-a][1,2]二氮杂䓬-1-羧酸一水合物；[1*S*-[1α,9α(*R**)]]-9-[[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]octahydro-10-oxo-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazepine-1-carboxylic acid monohydrate

别名：Ro-31-2848; Inhibace; Initiss; Justor; Vascase

**结构式**



**分子式** $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot H_2O$

**相对分子质量** 435.52

**性状** 从乙醇结晶，熔点 95～97℃。$[\alpha]_D^{20}$ −62.51°（*C* =1%，乙醇）。

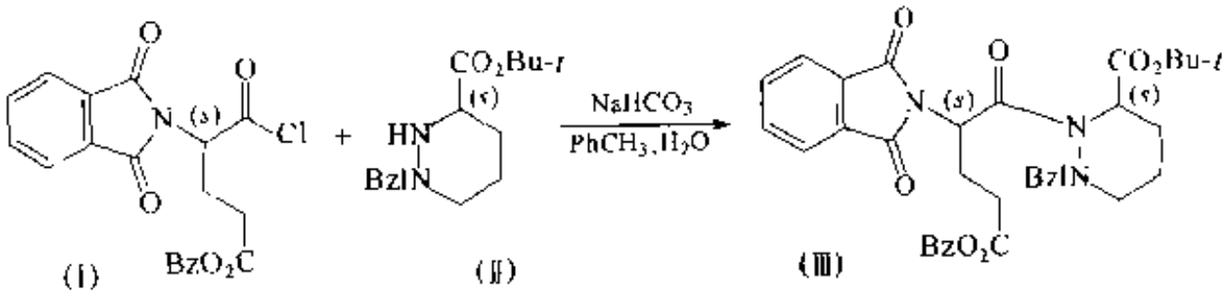
西拉普利拉（Cilazaprilat，Ro-31-3113）：$C_{20}H_{27}N_3O_5$，为西拉普利的二酸。

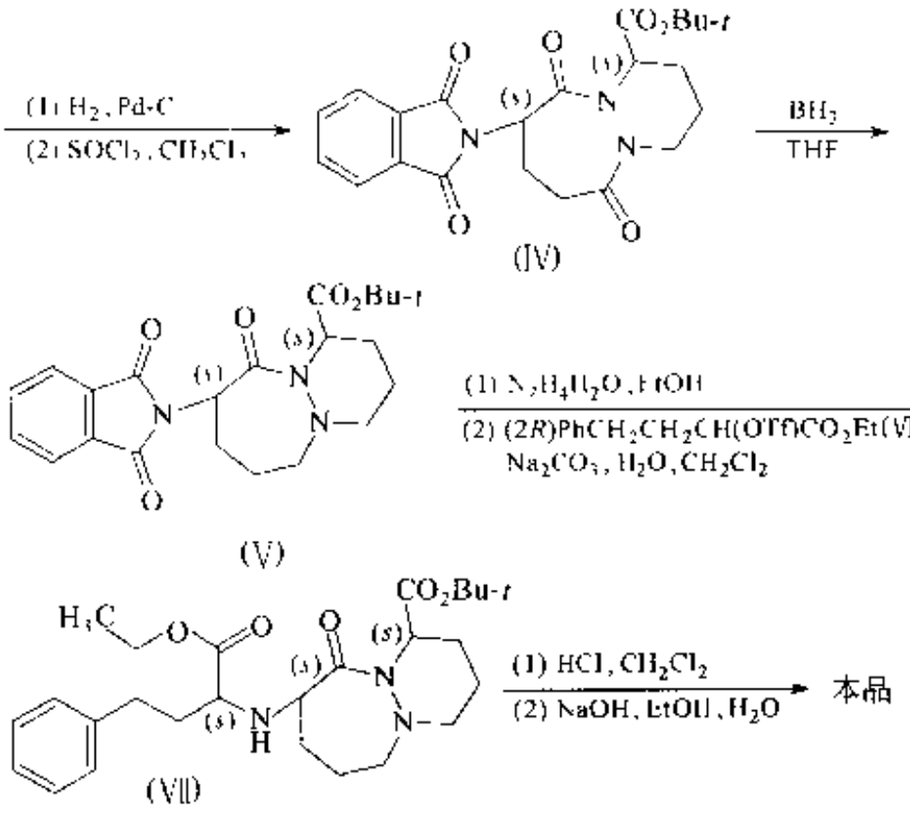
从水结晶，熔点242℃。$[\alpha]_D^{20}$ -74.7°（C =0.5，1mol/L氢氧化钠溶液）。

**制法**　化合物（Ⅱ）（24.6g，77mmol）溶于135ml甲苯，在10℃和搅拌下，加入20.2g碳酸氢钠在200ml水的溶液，再加入酰氯（Ⅰ）（从其酸（33.8g，90mmol）和13.1ml氯化亚砜在甲苯中反应制得）在150ml甲苯的溶液，然后在室温下搅拌17h，分层，有机层用Florisil柱层析。蒸去洗脱液，剩余物为化合物（Ⅲ），将其溶于500ml二甲基甲酰胺，加入5%钯-炭，氢化18h。滤去催化剂，滤液浓缩。剩余物用50ml乙醚处理后，过滤。在10℃和搅拌下，将得到的白色固体溶于590ml二氯甲烷。在15min中，加入氯化亚砜（5.5ml，0.08mol），再在室温下搅拌4h。加入15.5g碳酸氢钾在155ml水的溶液。分出有机层，浓缩，剩余物经层析得25.1g化合物（Ⅳ），收率76%，熔点188～189℃（乙酸乙酯-己烷），$[\alpha]_D^{20}$ -85.1°（C =0.5，甲醇）。

化合物（Ⅳ）（36.5g，85mmol）溶于85ml干燥四氢呋喃中，在冷却、搅拌和缓慢氮气流下，加入1mol/L硼烷的四氢呋喃溶液（75.2ml，75mmol），控制内温在10～15℃，约1h加毕。在10～15℃下搅拌1h，再在室温下搅拌3h。加入170ml二氯甲烷，再在搅拌下加入170ml 2mol/L盐酸。搅拌15min后，加入无水碳酸钠碱化。分出有机层，用盐水洗，浓缩。得31.7g化合物（Ⅴ），收率90%，熔点140.5～141.5℃（含水乙醇），$[\alpha]_D^{20}$ -68.5°（C =1，甲醇）。

化合物（Ⅴ）（8.26g，20mmol）悬浮于82.6ml乙醇，加入水合肼（2.2g，44mmol），在室温下搅拌1h。蒸出溶剂，剩余物加入甲苯，再蒸干。加入82.6ml 2mol/L乙酸水溶液，搅拌16h。过滤，滤液用无水碳酸钠碱化后，用二氯甲烷提取。提取液加入40ml 10%碳酸钠溶液，再在室温和搅拌下，加入(2*R*)-2-三氟甲磺酰氧基-4-苯基丁酸乙酯（Ⅵ）（7.48g，22mmol）在20ml二氯甲烷的溶液，继续搅拌5h。分出有机层，和10g Florisil（商品名，即硅酸镁载体）一起搅拌30min。过滤，滤液含化合物（Ⅶ），将其冷至0～5℃。在搅拌下，通2h干燥的氯化氢气体。然后在室温下搅拌16h。浓缩，剩余物在水和乙醚之间进行分配。分出乙醚层，用1mol/L盐酸提取。提取液和水层合并，用5mol/L氢氧化钠溶液调至pH=4.4。滤集固体，得7.21g西拉普利，收率83%。用二氯甲烷提取滤液，可得0.72g第二份西拉普利产品，收率8%。用含水乙醇重结晶后，熔点95～97℃，$[\alpha]_D^{20}$ -62.51°（C =1，乙醇）。






**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂。用于轻、中度原发性及顽固性高血压。

**生产厂家**　英国 Roche 公司开发，1990 年上市。

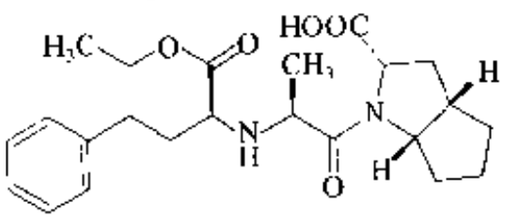
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2332; [2] Attwood M R, Hassall C H, Lambert R W, et al. Pyridazo [1, 2-*a*] [1, 2] diazepines. US 4512924, 1985-04-23

## 08420　雷米普利　Ramipril　[87333-19-5]

**其它名称**　学名：[2S-[1[*R**(*R**)],2*α*,3*aβ*,6*aβ*]]-1-[2-[[1-(乙氧羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧丙基]八氢环戊烷并[*b*]吡咯-2-羧酸；[2S-[1[*R**(*R**)],2*α*,3*aβ*,6*aβ*]]-1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylic acid

别名：HOE-498；Altace；Cardace；Delix；Pramace；Quark；Ramace；Triatec；Tritace；Unipril；Vesdil

**结构式**



**分子式**　$C_{23}H_{32}N_2O_5$

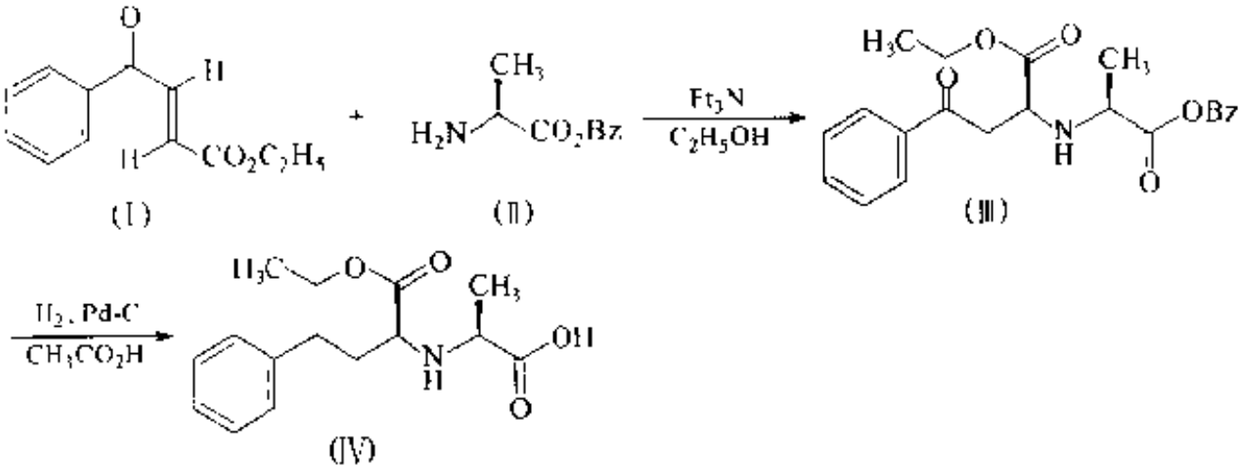
**相对分子质量**　416.52

**性状**　从乙醚得毡状的针状结晶，熔点 109℃。$[\alpha]_D^{24}$ +33.2°（*C* = 1，0.1mol/L 氯化氢的乙醇溶液）。急性毒性 $LD_{50}$（14 天）雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：1194、1158，687，608 静脉注射；10933，10048，>10000，>10000 口服。

**制法**　130g L-丙氨酸苄酯的对甲苯磺酸盐在 2.7 L 2mol/L 氢氧化钠和 2.7 L 二

氯甲烷的溶液进行分配。分出的有机层用无水硫酸钠干燥后，减压蒸去溶剂。剩余的油状物为L-丙氨酸苄酯［化合物（Ⅱ）］，将其溶于700ml乙醇待用。另外将51g 3-苯甲酰基丙烯酸乙酯［化合物（Ⅰ）］和7g二乙胺溶于1.9 L乙醇，缓慢加入上面得到的化合物（Ⅱ）的乙醇溶液。在室温搅拌至少2h，然后冷至0℃。过滤收集结晶，用冷乙醇和石油醚洗，得一份产品。将滤液浓缩后，在50℃下加热1h，再冷至0℃，过滤结晶，可得另一份产品。合计得到的化合物（Ⅲ）的收率为76%，熔点74℃，$[\alpha]_D^{20}$ −17.8°（C =1，甲醇）。

20g化合物（Ⅲ）溶于200ml冰乙酸，加入10%钯-炭催化剂，在室温和4MPa的氢压下氢化7h。过滤，滤液浓缩，剩余物溶于小量乙酸乙酯，并用环己烷重结晶，得化合物（Ⅳ），收率90%，熔点148～150℃，$[\alpha]_D^{20}$ +28.2°（C =1，甲醇）。



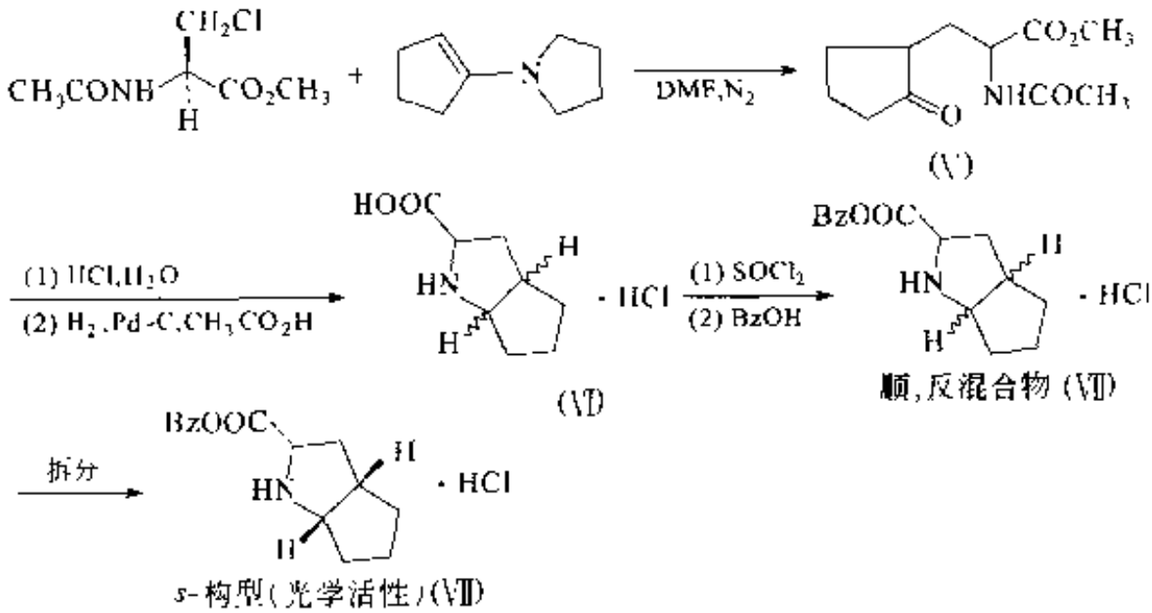

在氮气保持下，将269g 3-氯-2-乙酰胺基丙酸甲酯和257g新蒸馏过的环戊烯基四氢吡咯溶于1.5 L二甲基甲酰胺。在氮气保护下室温反应24h后，减压蒸去溶剂。剩余物溶于小量水，用浓盐酸调pH值至2。用4 L乙酸乙酯提取2次，提取液合并后浓缩，得到淡黄色的油状物，即化合物（Ⅴ），产量290g。

270g化合物（Ⅴ）在1.5 L 2mol/L盐酸中回流1h。蒸去水，加入乙酸作溶剂，在5g 10%钯-炭催化下，于0.5MPa的氢压下氢化。过滤，浓缩，剩余物用氯仿-异丙醚重结晶，得消旋的化合物（Ⅵ），产量190g。

化合物（Ⅵ）和氯化亚砜反应后，再和苄醇作用，得消旋的化合物（Ⅶ）。

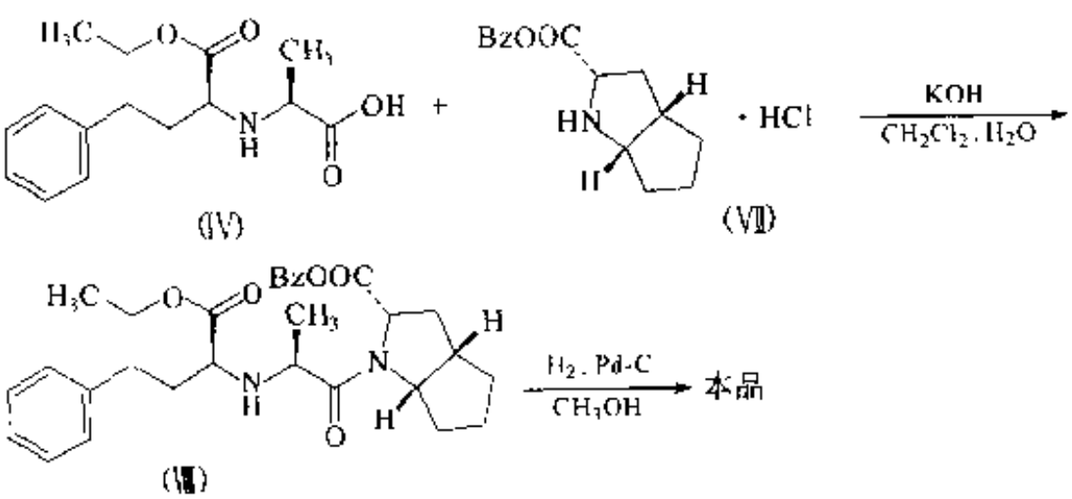
166g消旋的化合物（Ⅶ）溶于250ml 10%氢氧化钠水溶液，用500ml和100ml二氯甲烷提取游离出的碱。提取液合并后，减压浓缩。剩余物油状物溶于100ml乙酸乙酯，加入117g *N*-苄氧羰基-L-苯丙氨酸溶于200ml乙酸乙酯和1.6 L环己烷的溶液，析出的沉淀为133g，均为*S*-构型的化合物（Ⅶ）的游离碱和*N*-苄氧羰基-L-苯丙氨酸所成的盐，熔点103～104℃，$[\alpha]_D^{27}$ −6.1°（C =1，甲醇）。将该盐溶于600ml二氯甲烷，加入9.5g氢氧化钠溶于300ml水的溶液进行处理。分出有机层，无水硫酸钠干燥后，浓缩至200ml。加入200ml异丙醚和

50ml 6mol/L 氯化氢的乙醚溶液，收集沉淀，即为光学活性的化合物（Ⅶ），产量 67.8g，熔点 180～182℃，$[\alpha]_D^{30}-38.4°$（$C=1$，水）。




56.4g 光学活性的化合物（Ⅶ）和 59g 化合物（Ⅳ）溶于 300ml 水和 200ml 二氯甲烷，在剧烈搅拌下加入 140g 碳酸钾溶于 300ml 水的溶液，并同时加入 150ml 磷酸单甲单乙酯，使反应液的 pH 值维持在 9～10。反应 2～3h 后，用层析检测化合物（Ⅶ）有无消失，如必要可再加些试剂和无机碱。反应完全后，加入 500ml 二氯甲烷。分出有机层，用 200ml 5% 硫酸氢钾和 10% 硫酸钾所成的水溶液提取，然后再用 200ml 5% 碳酸氢钠／碳酸钠水溶液提取。提取液废弃，二氯甲烷层干燥后减压浓缩，得无色的油状物，为化合物（Ⅷ），收率 85%～95%。

上面得到的所有的化合物（Ⅷ）溶于 500ml 甲醇，加入 2g 10% 钯-炭催化剂，在室温和 0.1～0.5MPa 的氢压下，氢化 30min。过滤去催化剂后，滤液减压浓缩。剩余物黏稠油状物溶于 1 L 乙醚，接入雷米普利晶种，可得针状的雷米普利结晶，熔点 109℃，$[\alpha]_D^{24}+33.2°$（$C=1$，0.1 mol/L 氯化氢的乙醇溶液）。



**用途**　非巯基血管紧张素转化酶抑制剂，是前体药物，用于肾性及轻、中度及重度原发性高血压，以及中度和恶性充血性心力衰竭。

**生产厂家**　德国 Hoechst 公司开发，1989 年上市。

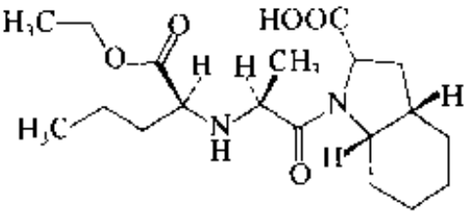
**参考资料**　[1] Teetz V, Geiger R, Henning R and Urbach H. Synthesis of a highly active angiotension converting enzyme inhibitor: 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498). Arzneimittel-Forsch, 1984, 34 (10): 1399～1401; [2] Merck Index 12th: 8283; [3] Golc E H, Neustadt B R and Smith E M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. US 4587258, 1986-05-06

## 08421　培哚普利　Perindopril　[82834-16-0]

**其它名称**　学名：[2*S*-[1-[*R**,(*R**)],2*α*,3*aβ*,7*aβ*]]-1-[2-[[1-(乙氧羰基)丁基]氨基]-1-氧丙基]八氢-1*H*-吲哚-2-羧酸；[2*S*-[1-[*R**,(*R**)],2*α*,3*aβ*,7*aβ*]]-1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid

别名：S-9490；McN-A-2833；S-9490-3；McN-A-2833-109；Aceon，Coversum；Coversyl；Procaptan

**结构式**



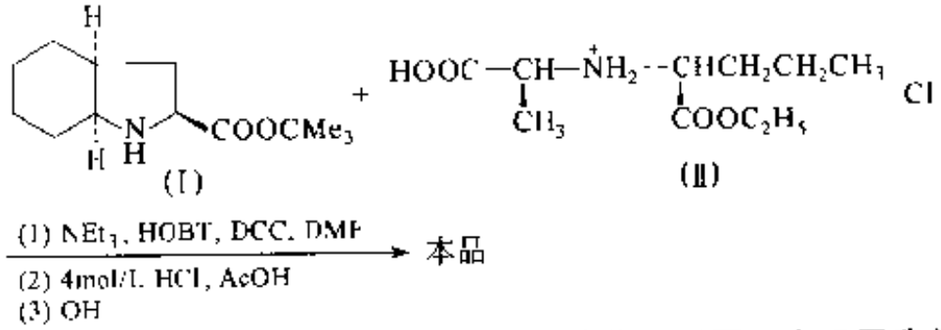
**分子式**　$C_{19}H_{32}N_2O_5$

**相对分子质量**　368.47

**性状**　结晶，熔点 134℃。

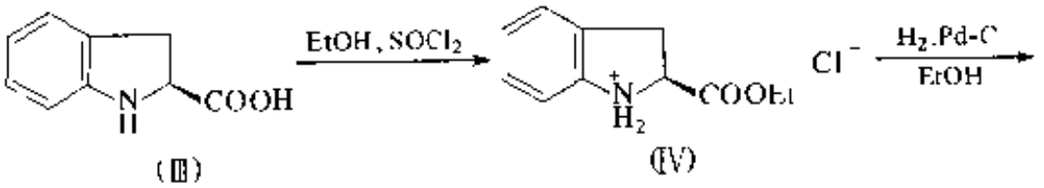
培哚普利拉（Perindoprilat，S-9780）：$C_{17}H_{28}N_2O_5$。[95153-31-4]。为培哚普利的二酸。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）进行缩合，然后水解即可得到培哚普利。




(Ⅰ)　(Ⅱ)

化合物（Ⅰ）可由化合物（Ⅲ）出发，经酯化、还原、水解再酯化得到。




(Ⅲ)　(Ⅳ)

**性状**　盐酸地拉普利（Delapril Hydrochloride）：$C_{26}H_{32}N_2O_5 \cdot HCl$、[83435-67-0]。从丙酮-盐酸得无色片状结晶，熔点 166～170℃（分解）。$[\alpha]_D^{22}$ + 18.5（C = 1，甲醇）。

**制法**　以 2-茚满酮为原料，通过 5 步反应得到。

2-茚满酮（40g）、78g 甘氨酸叔丁酯·$H_3PO_3$ 络合物（其制备参见 Anderson G W，et al. JACS，1960，82：3359）、150ml 水和 300ml 甲醇混合，在水浴和搅拌下，于 15min 内分批加入 23g $NaBH_3CN$。加毕再搅拌 4h。加入 400ml 20% 磷酸和 200ml 水稀释后，用 500ml 氯仿提取。提取液用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余的油状物用乙醇-水结晶，得 47% 无色棱状结晶的化合物（Ⅰ），收率 63%，熔点 54～55℃。

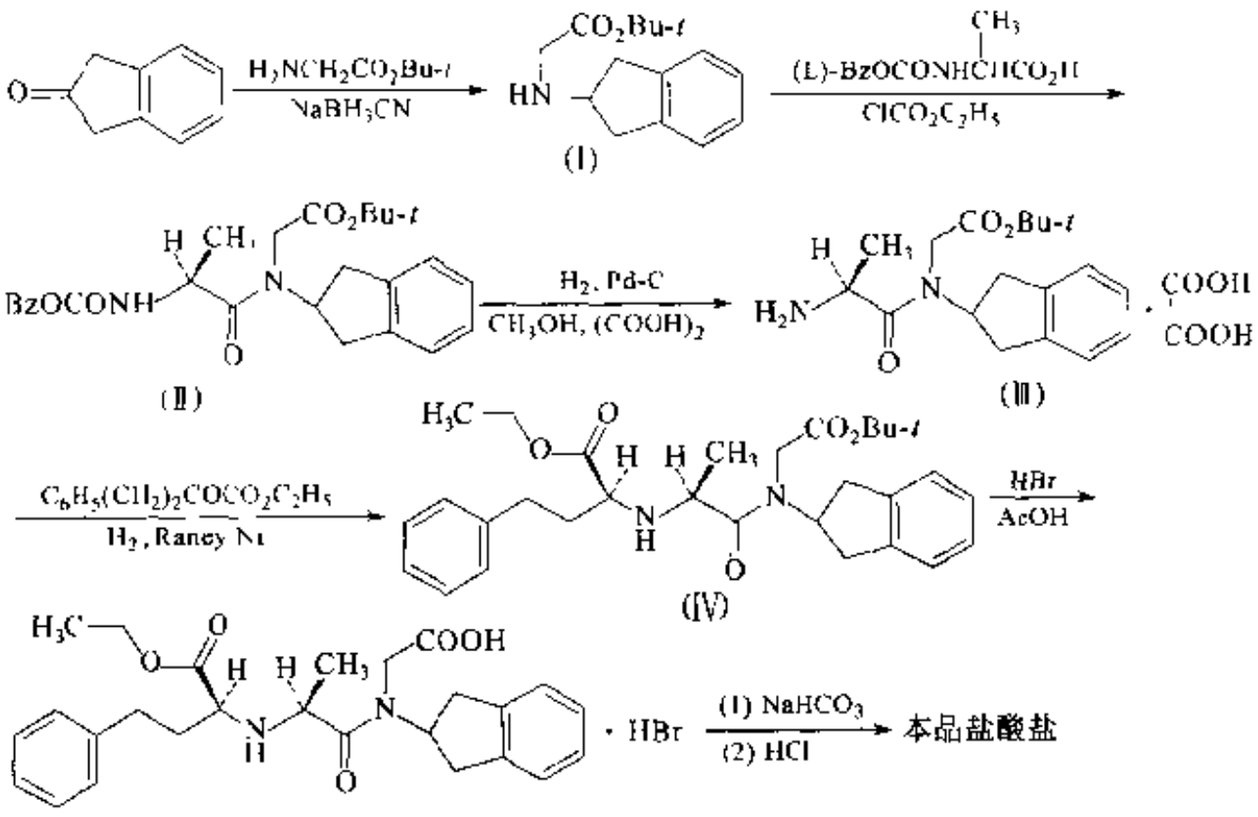
21.8g *N*-苄氧羰基-L-丙氨酸和 12.8ml 三乙胺溶于 200ml 四氢呋喃，在 −15℃ 和搅拌下，滴入 8.5g 氯甲酸乙酯。加毕，再搅拌 15min。再在 −10℃ 以下，滴加 22g 化合物（Ⅰ）在 100ml 氯仿。加毕，在室温下继续搅拌 1h。将反应液倾入 500ml 水。分出的有机层减压浓缩，剩余液溶于 300ml 乙酸乙酯，依次用 1mol/L 氢氧化钠（2×50ml）、50ml 水、20% 磷酸（2×50ml）和 50ml 水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩得 35g 无色油状的化合物（Ⅱ），收率 87%。

35g 化合物（Ⅱ）和 7g 草酸溶于 300ml 甲醇，在 10% 钯-炭（50% 湿体积，8.5g）催化下常压还原。滤去催化剂，滤液减压浓缩后加入 500ml 乙醚。过滤收集析出的无色结晶，得 21.8g 化合物（Ⅲ），收率 68%，熔点 138～141℃，$[\alpha]_D^{22}$ + 20.4°（C = 1，甲醇）。

21g 化合物（Ⅲ）、4.1g 乙酸钠、10ml 乙酸、25g 2-氧-4-苯基丁酸乙酯、25g 3A 分子筛和 200ml 乙醇混合，在 30g Raney Ni 的催化下，常压加氢。当氢吸收停止后，分出上层溶液，催化剂用乙醇洗。洗液和上层溶液合并，减压浓缩。剩余物溶于 500ml 乙酸乙酯，用碳酸氢钠溶液和水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩得淡黄色液体，用硅胶层析，丙酮-苯（1∶9）洗脱。收集洗脱出的第二组分，得 16.5g 化合物（Ⅳ），收率 61%，$[\alpha]_D^{22}$ - 12.6°（C = 1，甲醇）。

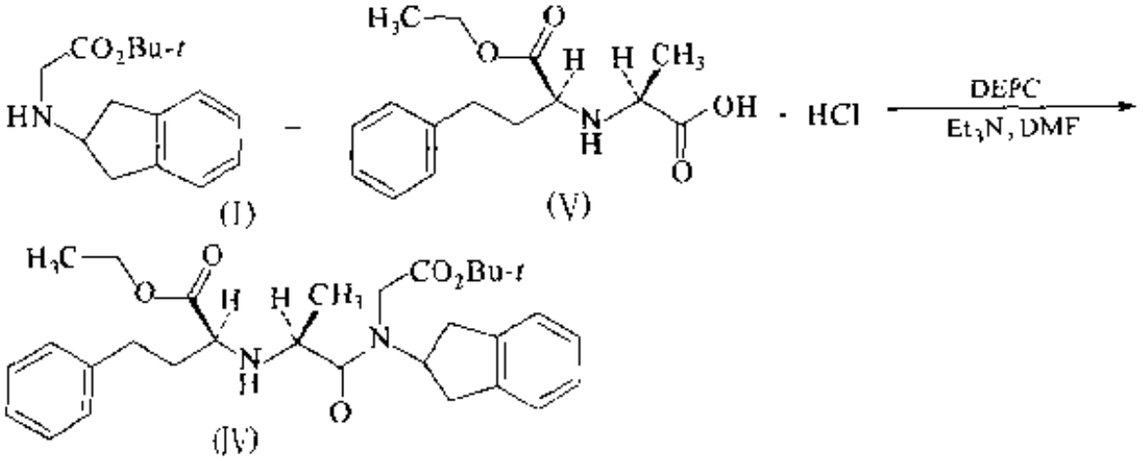
5g 化合物（Ⅳ）溶于 5ml 乙酸，加入 20ml 25% 溴化氢-乙酸溶液，搅拌 10min 后，加入 300ml 乙醚稀释。过滤收集析出的无色结晶，得 5g 氢溴酸地拉普利，收率 95%，熔点 180～183℃，$[\alpha]_D^{22}$ + 15.6°（C = 1.4，甲醇）。

在搅拌下，将 16.2g 氢溴酸地拉普利加入 500ml 乙酸乙酯、33g 碳酸氢钠和 500ml 水所成的溶液。用 1mol/L 盐酸酸化至 pH = 4 后，分出乙酸乙酯层，用水洗，无水硫酸镁干燥。然后加入 20ml 7mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液，所成溶液减压浓缩，剩余物加入 250ml 乙醚和 250ml 石油醚使产生盐酸地拉普利沉淀（11g，收率 74%），用丙酮-1mol/L 盐酸重结晶，得无色片状结晶的盐酸地拉普利，熔点 166～170℃（分解），$[\alpha]_D^{22}$ + 18.5°（C = 1，甲醇）。

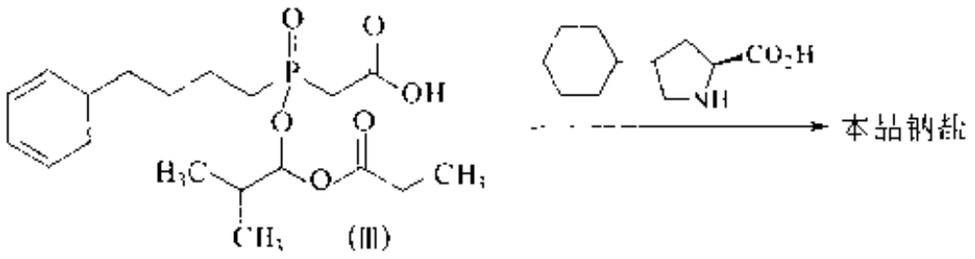



上面得到的化合物（Ⅰ）也可以直接和化合物（Ⅴ）进行缩合，得到化合物（Ⅳ），然后再水解，成盐，得盐酸地拉普利。化合物（Ⅴ）的制备可参照其它血管紧张素转化酶抑制剂的制法。化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅴ）的缩合进行如下。

0.2g化合物（Ⅴ）和0.22g化合物（Ⅰ）溶于10ml二甲基甲酰胺，在搅拌下滴加0.2g DEPC在5ml二甲基甲酰胺中的溶液。加毕，再加入0.15g三乙胺在1ml二甲基甲酰胺中的溶液，搅拌1h。用100ml水稀释后，用300ml乙酸乙酯提取。提取液依次用10%磷酸（2×50ml）、20ml 1mol/L氢氧化钠和水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩后的油状剩余物用硅胶层析，己烷-乙酸乙酯（2:1～1:1）洗脱。得0.22g无色油状的化合物（Ⅳ），收率68%，$[\alpha]_D^{22}-12.5°$（$C=0.9$，甲醇）。




**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂，对ACE的阻断活性是卡托普利的10倍，对血浆中的ACE有良好的阻断作用，持续时间长。用于原发性高血压、肾性高血压、




**用途**　血管紧张素转化酶抑制剂，在脑和心肌中抑制 ACE 的活性较在肾、肺和主动脉中更有效，口服作用迅速。适用于原发性高血压或常规治疗无效的高血压病。

**生产厂家**　美国 Bristol Myers Squibb 公司开发，1991 年上市。

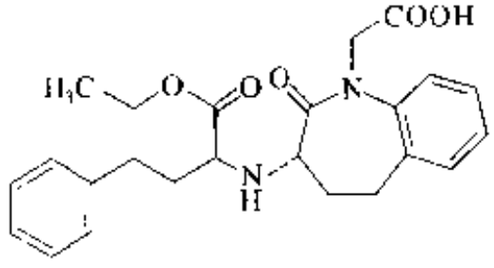
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4282; [2] Sedergran T C. Diastereoselective preparation of phosphinate esters. US 5008399, 1991-04-16; [3] Petrillo E W J. Phosphinylalkanoyl substituted prolines. EP 53902, 1982-06-16

## 08425　贝那普利　Benazepril　[86541-75-5]

**其它名称**　学名：[*S*-(*R**,*R**)]-3-[[1-(乙氧羰基)-3-苯丙基]氨基]-2,3,4,5-四氢-2-氧-1*H*-1-苯并氮杂䓬-1-乙酸；[*S*-(*R**,*R**)]-3-[[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1*H*-1-benzazepine-1-acetic acid

别名：CGS-14824A; Briem; Cibacen; Cibacene; Lotensin

**结构式**




**分子式**　$C_{24}H_{28}N_2O_5$

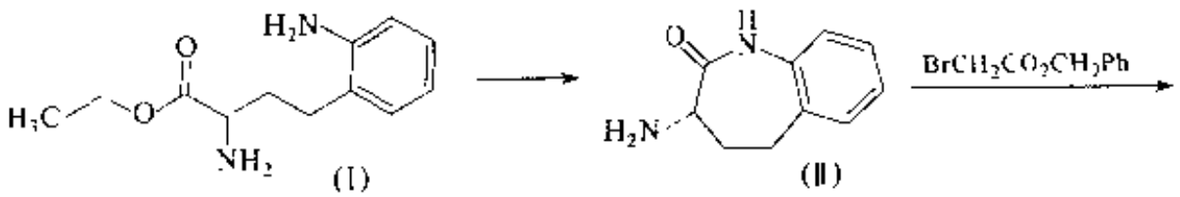
**相对分子质量**　424.50

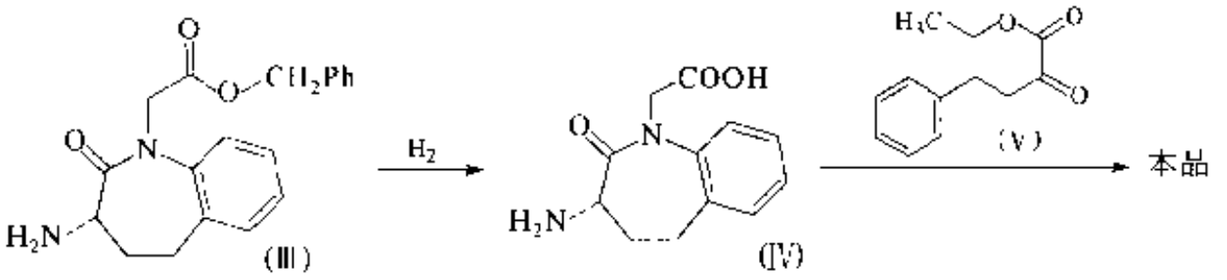
**性状**　熔点 148～149℃。$[\alpha]_D$ −159°（*C* =1.2，乙醇）。

盐酸贝那普利（Benazepril Hydrochloride）：$C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$。[86541-74-4]。从 3-戊酮-甲醇（10:1）结晶，熔点 188～190℃。$[\alpha]_D$ −141.0°（*C* =0.9，乙醇）。

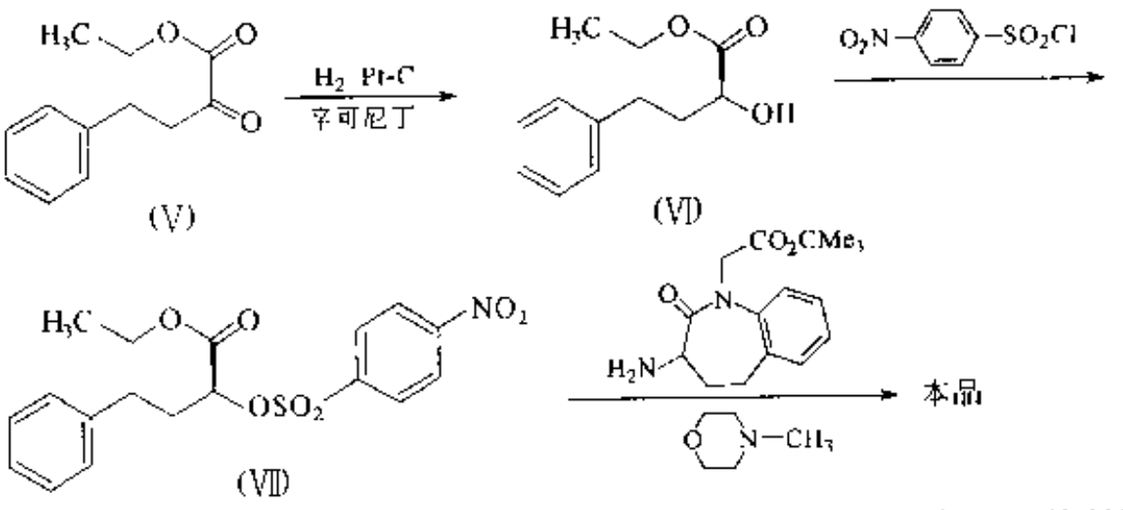
贝那普利拉（Benazeprilat，CGS-14831）：$C_{22}H_{24}N_2O_5$。[86541-78-8]。为贝那普利的二酸。熔点 270～272℃。$[\alpha]_D$ −200.5°（*C* =1，3%氢氧化铵水溶液）。

**制法**　化合物（Ⅰ）环合得到化合物（Ⅱ），和溴乙酸苄酯作用得化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）氢解得化合物（Ⅳ），再和化合物（Ⅴ）进行还原氨化，得贝那普利。






化合物（Ⅴ）可以先在辛可尼丁（cinchonidine）存在下，氢化还原得到化合物（Ⅵ），收率约95%，光学选择性为70%。用对硝基苯磺酰氯酰化，得活性的磺酸酯（Ⅶ），（Ⅶ）和化合物（Ⅳ）和叔丁酯在 *N*-甲基吗啉中反应，即得贝那普利。




**用途**　前体药物，吸收迅速，主要在肝脏中转换为有活性的代谢物贝那普利拉而发挥抑制血管紧张素作用。用于高血压。

**生产厂家**　瑞士 Ciba-Gergy 公司开发，1990 年上市。

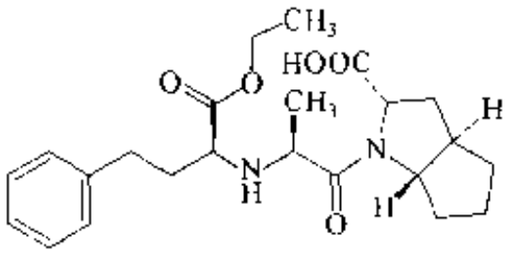
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1058; [2] Watthey J W H. Benzazepin-2-one, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutsche Praeparate enthaltend diese Verbindungen, sowie ihre therapeutische Verwendung. EP 72352, 1983-02-16; [3] Watthey J W H. 3-Amino-(1)-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids. US 4410520, 1983-10-18; [4] Watthey J W H. 3-Amino-(1)-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids. US 4575503, 1986-03-11; [5] Watthey J W H. 3-Amino-(1)-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids. US 4473575, 1984-09-25; [6] Blaser H U, Jalett H P and Sedelmeier G. Novel sulfonic acid esters and their preparation. US 4785089, 1988-11-15

## 08426　群多普利　Trandolapril　[87679-37-6]

**其它名称**　学名：(3*aR*,7*aS*)-1-[*N*-[1(*S*)-乙氧羰基]-3-苯丙基]-(*S*)-丙氨酰八氢吲哚-2(*S*)-羧酸；(3*aR*,7*aS*)-1-[*N*-[1(*S*)-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropy]-(*S*)-alanyl]octahydroindole-2(*S*)-carboxylic acid

别名：泉多普利；RU-44570；Odrik；Gopten

**结构式**



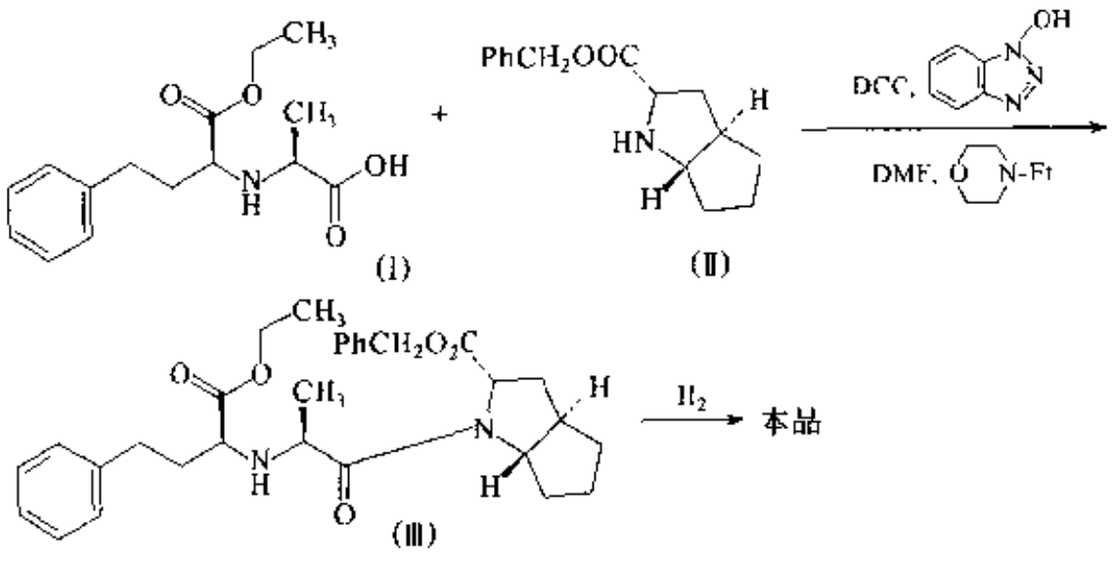
**分子式**　$C_{24}H_{34}N_2O_5$

**相对分子质量**　430.54

**性状**　无色泡沫状体。

群多普利拉（Trandolaprilat，RU-44403）：$C_{22}H_{30}N_2O_5$。[87679-71-8]。为群多普利的二酸。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）在含 N-乙基吗啉的二甲基甲酰胺溶剂中，在二环己基碳化二亚胺（DCC）和 1-羟基苯并三唑作用下，缩合得到化合物（Ⅲ）。然后氢解得到群多普利。



**用途**　新型不含巯基的血管紧张素转化酶抑制剂，作用迅速而持久。用于轻至中度高血压。

**生产厂家**　德国 Hoechst 公司开发，1993 年上市。

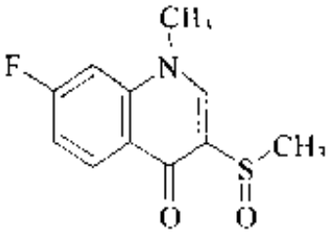
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9703; [2] Urbach H, Henning R, Teetz V, et al. Neue Derivate bicyclischer Aminosaeuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie neue bicyclische Aminosaeure als Zwischenstufen und Verfahren zu deren Herstellung. DE 3151690, 1983-07-07; [3] Urbach H, Henning R, Teetz V, et al. Derivatives of bicyclic aminoacids agents containing these compounds and their use. US 4933361, 1990-07-12

## 08427　氟司喹南　Flosequinan　[76568-02-0]

**其它名称**　学名：7-氟-1-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-4(1*H*)喹诺酮；7-Fluoro-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4(1*H*)-quinolinone

别名：Flosequinon；BTS-49465；Manoplax

**结构式**

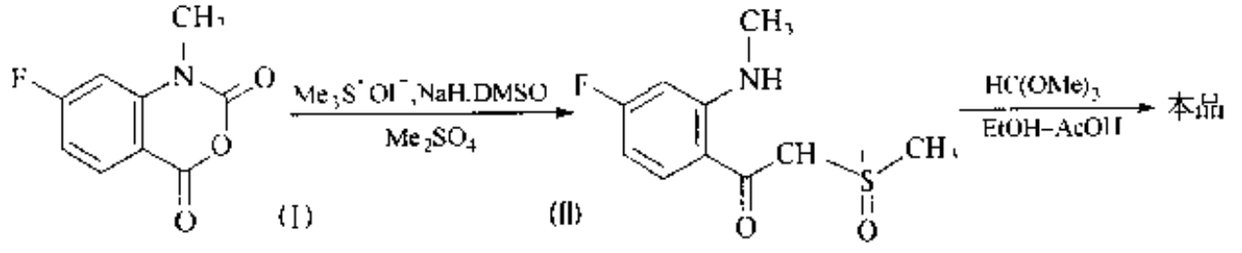


**分子式** $C_{11}H_{10}FNO_2S$

**相对分子质量** 239.27

**性状** 结晶，熔点 226～228℃。

**制法** 把化合物（Ⅰ）的硫酸二甲酯溶液加到 $Me_3S^+OI^-$（从二甲硫醚和次碘酸甲酯制得）、氢化钠和二甲亚砜的混合液中，在室温下搅拌 3h，再在 50～60℃下搅拌 1h，得化合物（Ⅱ）。化合物（Ⅱ）和原甲酸三甲酯，在乙醇-乙酸中回流 3h，环合得到氟司喹南。




**用途** 为无抗菌作用的氟喹诺酮类药物，可以直接扩张静脉和动脉，从而降低前负荷和后负荷。对磷酸肌醇有抑制作用，可使细胞内贮存的钙流动。也有一些正性肌力作用。用于对利尿剂不起作用的充血性心力衰竭者，不能耐受 ACE 抑制剂者，或对治疗方案中有 ACE 抑制剂而不能治愈者。

**生产厂家** 英国 Boots 公司开发，1992 年 9 月上市。

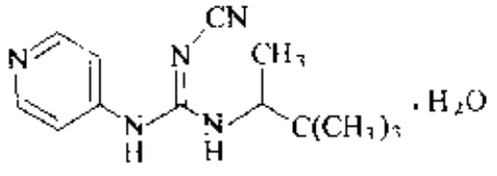
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4146; [2] Davies R V, Fraser J, Nichol K J, et al. 4-Quinolinones having antihypertensive activity US 4302460, 1981-11-24

## 08428 吡那地尔 Pinacidil [85371-64-8]

**其它名称** 学名：(±)-*N*-氰基-*N*′-4-吡啶基-*N*″-(1,2,2-三甲基丙基)胍单水合物；(+)-*N*-Cyano-*N*′-4-pyridinyl-*N*″-(1,2,2-trimethylpropyl)guanidine monohydrate

别名：P-1134；Pindac

**结构式**



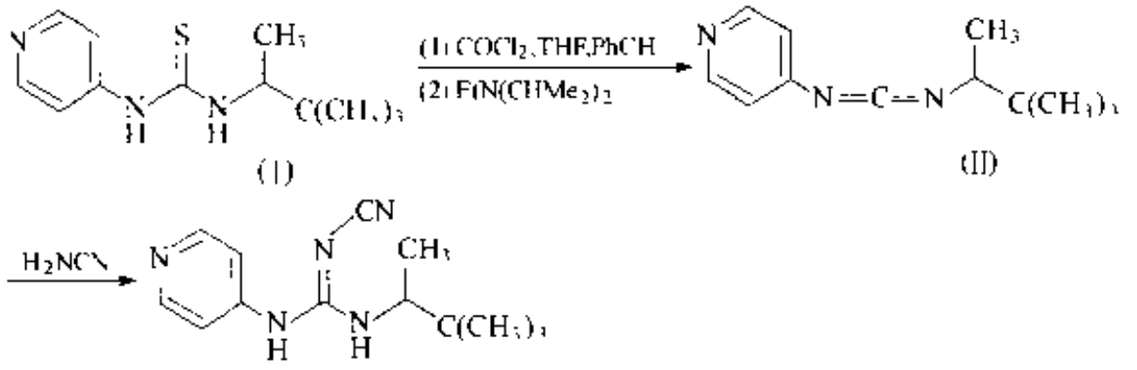
**分子式** $C_{13}H_{19}N_5 \cdot H_2O$

**相对分子质量** 263.34

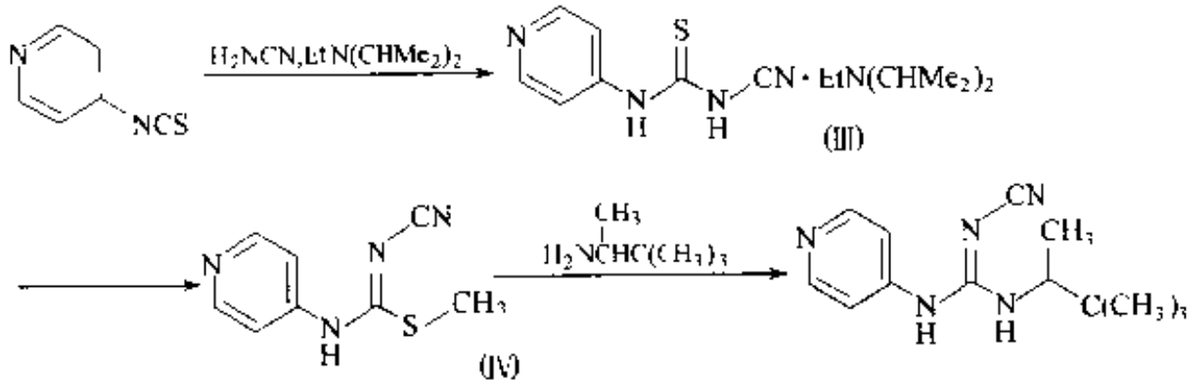
**性状** 结晶，熔点 164～165℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，大鼠（mg/kg）：600，570 口服。

**制法** 方法 1：化合物(Ⅰ)溶于四氢呋喃，在 0℃加入光气的甲苯溶液，反应 5h，蒸出溶剂后，加入乙基二异丙基胺处理，得化合物(Ⅱ)。再和氰胺反应，得吡那

地尔。



方法 2：氰胺和乙基二异丙基胺反应后，再加入 4-吡啶基异氰酸酯反应，得化合物(Ⅲ)。甲基化得(Ⅳ)，再和胺反应得吡那地尔。



**用途**　钾通道开放剂，通过开放平滑肌细胞中钾通道，使钾流出和静息膜电位负偏移，静止时细胞超极化，导致细胞内钙离子减少，平滑肌松弛，尤其是脉管系统平滑肌松弛。用于高血压。

**生产厂家**　丹麦 Leo 公司开发，1987 年上市。

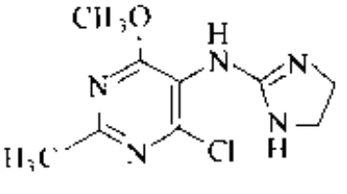
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7592; [2] Reiter J and Pongo L. A novel process for preparing *N*''-(cyano-*N*'-(4-pyridyl)-*N*-(1, 2, 2-trimethylpropyl)-quanidine. WO 9517387, 1995-06-29

## 08429　莫索尼定　Moxonidine　[75438-57-2]

**其它名称**　学名：4-氯-*N*-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)-6-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶胺；4-Chloro-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-6-methoxy-2-methyl-5-pyrimidinamine

别名：BDF-5895；Cynt；Physiotens

**结构式**



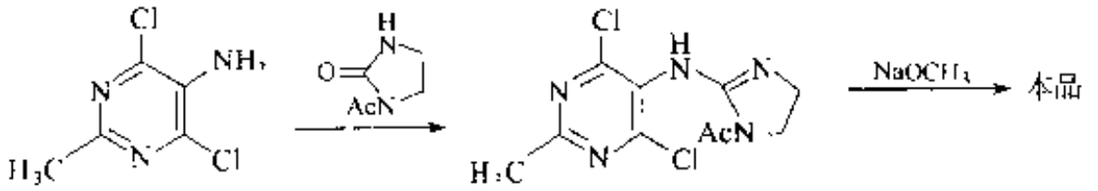
**分子式**　$C_9H_{12}ClN_5O$

**相对分子质量**　241.68

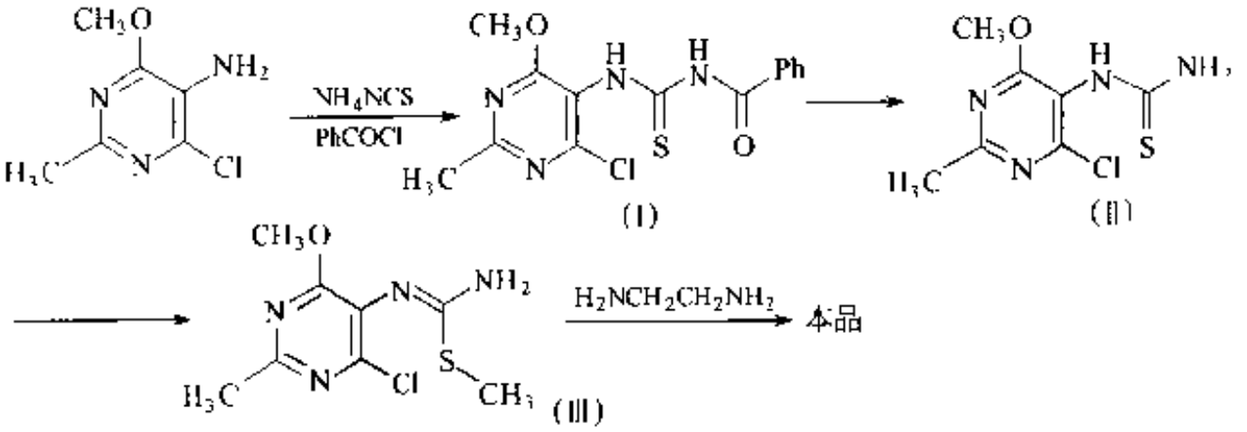
**性状**　结晶，熔点 217～219℃（分解）。

盐酸莫索尼定（Moxonidine Hydrochloride）：$C_9H_{12}ClN_5O \cdot xHCl$，[75438-58-3]。从异丙醇-乙醚结晶，熔点189℃。

**制法**　方法1：5-氨基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶和1-乙酰基-2-咪唑啉-2-酮反应，生成的产物和甲醇钠作用得莫索尼定。



方法2：5-氨基-4-氯-6-甲氧基-2-甲基嘧啶和硫氰酸铵及苯甲酰氯反应，得(Ⅰ)。去苯甲酰基得(Ⅱ)，甲基化得(Ⅲ)，再和乙二胺作用得莫索尼定。



**用途**　通过刺激中枢突触前 $\alpha_2$-受体而起效。其降压效果和钙拮抗剂硝苯地平和ACE抑制剂卡托普利相似。用于原发性高血压。

**生产厂家**　德国Beiersdorf公司开发，1991年上市。

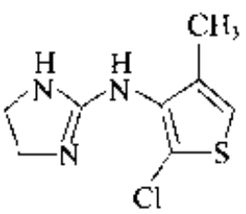
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:6375; [2] Stenzel W, Fleck W and CohnenE. Substituerte 5-(2-Imidazolin-2-yl)-aminopyrimidine und Verfahren zu deren Herstellung. DE 2849537, 1980-05-22; [3] Stenzel W, Feck W, Cohnen E, et al. Substituted aminopyrimidines. US 4323570, 1982-04-06

## 08430　噻美尼定　Tiamenidine　[31428-61-2]

**其它名称**　学名：*N*-(2-氯-4-甲基-3-噻吩基)-4，5-二氢-1*H*-咪唑-2-胺；*N*-(2-Chloro-4-methyl-3-thienyl)-4，5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine

别名：Thiamenidine；HOE-440；Sundralen

**结构式**



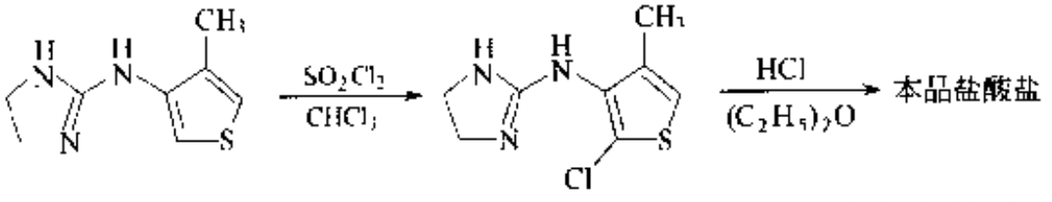
**分子式**　$C_8H_{10}ClN_3S$

**相对分子质量**　215.71

**性状**　从甲基环己烷和苯结晶，熔点 152℃。

盐酸噻美尼定（Tiamenidine Hydrochloride）：$C_8H_{10}ClN_3S \cdot HCl$。[51274-83-0]。从异丙醇-石油醚结晶，熔点 228～229℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：45，40 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：170 皮下注射；400 口服。

**制法**　10g *N*-(4-甲基-3-噻吩基)-4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-胺溶于 125ml 氯仿，在 0℃滴加 7.5ml 硫酰氯溶于 15ml 氯仿的溶液。回流 2h，冷却，减压蒸馏移去氯仿和过量的硫酰氯。剩余物溶入稀盐酸，再用二氯甲烷剧烈摇晃提取数次后，用活性炭过滤。在冰冷却下，用 6mol/L 氢氧化钠溶液碱化得到的酸溶液，并立刻用二氯甲烷提取。提取液干燥，减压蒸去溶剂，剩余物溶入大量乙醚。通过加入含氯化氢的乙醚使盐酸盐沉淀，再用异丙醇和石油醚的混合液重结晶，得盐酸噻美尼定，熔点 228～229℃。




**用途**　中枢性降压药物，化学结构和可乐定相似。通过刺激中枢突触后 $\alpha_2$-肾上腺素能受体，从而降低外周交感神经紧张性。用于原发性高血压的治疗。

**生产厂家**　德国 Hoechst 公司开发，1988 年上市。

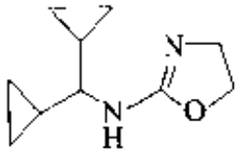
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9558；[2] Rippel R, et al. 2-(Thienyl-3′-amino)-1,3-diazacycloalkenes. US 3758476, 1973-09-11

## 08431　利美尼定　Rilmenidine　[54187-04-1]

**其它名称**　学名：*N*-(二环丙烷基甲基)-4,5-二氢-2-噁唑胺；*N*-(Dicyclopropylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamine

别名：瑞曼尼定；Oxaminozoline；S-3341；S-3341-3；Hyperium

**结构式**



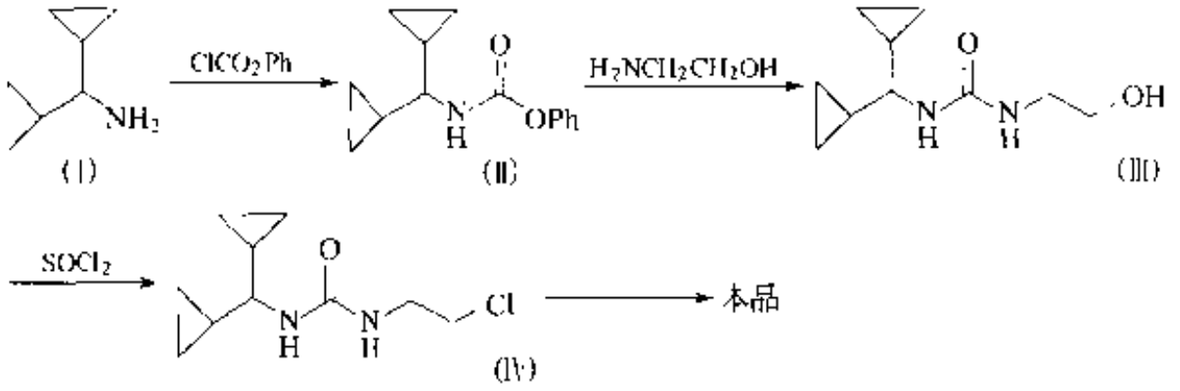

**分子式**　$C_{10}H_{16}N_2O$

**相对分子质量**　180.25

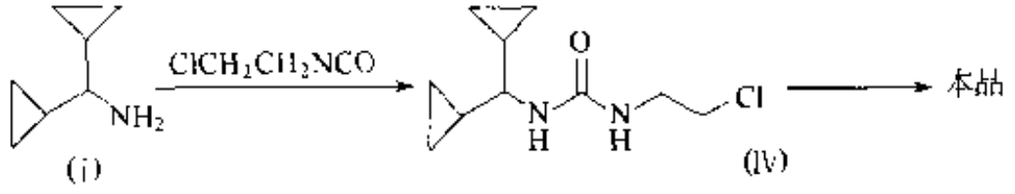
**性状**　从己烷结晶，熔点 106～107℃。

磷酸利美尼定（Rilmenidine Phosphate）：$C_{10}H_{16}N_2O \cdot H_3PO_4$。pKa 9.3。水中溶解度：约 19% *W*/*V*；甲醇中溶解度：约 7% *W*/*V*；氯仿和乙醇中溶解度：0.7% *W*/*V*。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：375，295 口服。

**制法**　方法 1：化合物（Ⅰ）和氯甲酸苯酯反应，得化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）和氨基乙醇反应得化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）再用二氯亚砜氯化得化合物（Ⅳ）。（Ⅳ）环合即得利美尼定。




方法 2：化合物（Ⅰ）和氯乙基异氰酸酯作用，直接得到的化合物（Ⅳ）。再环合得利美尼定。




**用途**　噁唑啉类抗高血压药。在常用剂量下无镇静作用，对血糖、血脂和肾功能无明显不良影响。用于高血压。

**生产厂家**　Delalande 公司开发，1988 年上市。

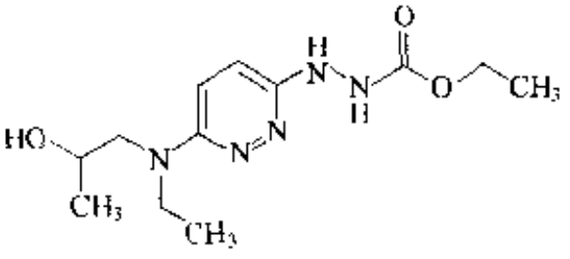
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:8388; [2] Malen C, Desnos M, Laubie M. et al. Cyclopropylamines as pharmaceuticals. US 3988464, 1976-10-26; [3] Malen C, Desnos M, Laubie M, et al. 2-Amino oxazolines and process for making the same. US 4102890, 1978-07-25

## 08432　卡屈嗪　Cadralazine　[64241-34-5]

**其它名称**　学名：2-[6-[乙基(2-羟丙基)氨基]-3-哒嗪基]肼羧酸乙酯；2-[6-[Ethyl(2-hydroxypropyl)amino]-3-pyridazinyl]hydrazinecarboxylic acid ethyl ester

别名：卡屈拉嗪；DC-826；ISF-2469；Cadral；Cadraten；Cadrilan；Presmode

**结构式**



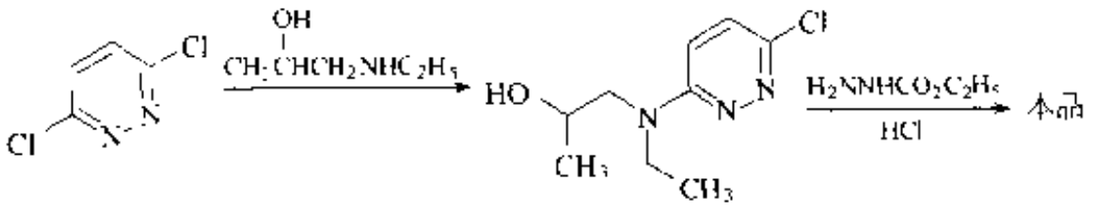
**分子式**　$C_{12}H_{21}N_5O_3$

**相对分子质量**　283.33

**性状**　在丙酮中结晶，熔点 160～162℃。pKa 6.0。UV 最大吸收：248，340nm（ε22100，2250）。溶解度（mg/ml）：水 1.3，盐酸 235.0，二甲亚砜 323.0，甲醇 21.0，二氧六环 18.6，氯仿 8.5，乙醚、苯及环己烷 <0.1。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠，狗（mg/kg）：269、约 400 静脉注射；2060，>2000 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 小

鼠（mg/kg）：700 腹腔注射。

**制法**　在约 70℃时，6h 内往 1 L N-乙基-2-羟基丙胺中，加入 583g 3,6-二氯哒嗪，在 95℃下搅拌 16h。然后加入 1.5 L 水、470ml 37%盐酸和 884ml 肼基甲酸乙酯，回流 20h，用液氨调反应液的 pH 值为 8.5，得 776g 卡屈嗪。




**用途**　使动脉平滑肌松弛而使外周血管阻力减小达到降低血压作用。用于高血压。

**生产厂家**　意大利 ISF 公司开发，1988 年上市。

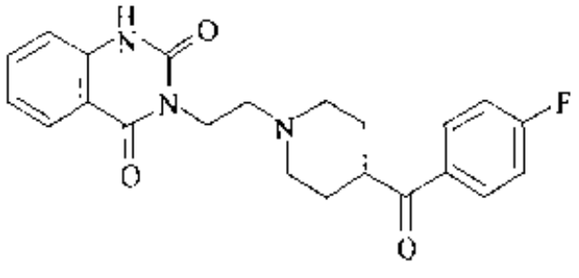
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1669; [2] Pinza M, Monguzzi R and Colombo R. Process for preparing 6-amino-3-hydrazinopyridazine derivatives. EP 202095, 1986-11-20

## 08433　酮色林　Ketanserin　[74050-98-9]

**其它名称**　学名：3-[2-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-哌啶基]乙基]-2,4-(1*H*,3*H*)-喹唑啉二酮；3-[2-[4-(4-Fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,4-(1*H*,3*H*)-quinazolinedione

别名：酮舍林；R-41468；Ketensin；Serefrex；Taseron；R-49945；Ket；Perketan；Serepress；Sufrexal

**结构式**

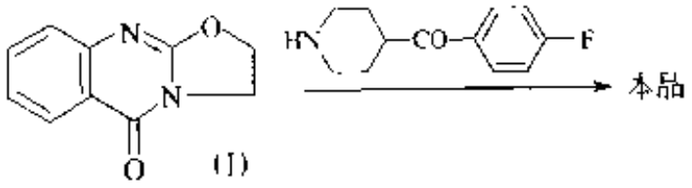



**分子式**　$C_{22}H_{22}FN_3O_3$

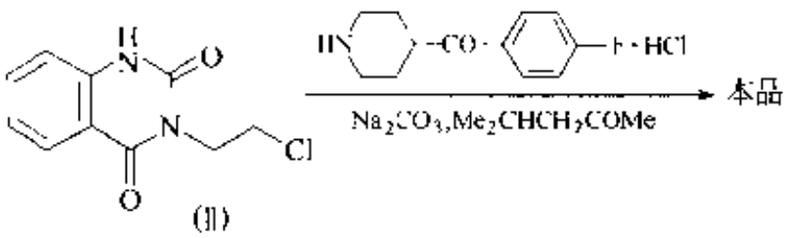
**相对分子质量**　395.43

**性状**　从 4-甲基-2-戊酮结晶，熔点 227～235℃。溶解度（g/100ml）：水 0.001，乙醇 0.038，二甲基甲酰胺 2.34。pKa 7.5。

**制法**　方法 1：化合物（Ⅰ）和4-(4-氟苯甲酰基)哌啶缩合，得到酮色林。




方法 2：化合物（Ⅱ）和 4-（4-氟苯甲酰基）哌啶、碳酸钠在 5-甲基-2-戊酮中加热，得到酮色林。




(Ⅱ)

**用途**　5-羟色胺 $S_2$-受体的选择性拮抗药，无激动活性，还有较弱的 $\alpha_1$-和 $H_1$-拮抗活性，但对其它受体无作用。用于控制轻、中度或严重的高血压，还可用于控制急性高血压发作，如手术前或手术后以及产妇的子痫前期。

**生产厂家**　Janssen 公司开发，1985 年上市。

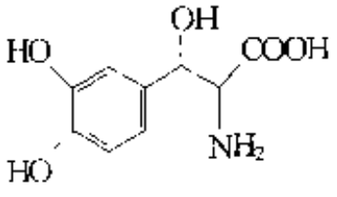
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:5307; [2] Signorini R and Vergs A. Process for preparing ketanserine. EP 98499, 1984-01-18; [3] Vandenberk J, Kennis L, Van der Aa M, et al. Piperidinylalkyl quinazoline compounds, composition and method of use. US 4335127, 1982-06-15

## 08434　屈昔多巴　Droxidopa　[23651-95-8]

**其它名称**　学名：(－)-(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸；(－)-(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-hydroxy-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid

别名：屈西多巴；threo-Dopaserine；L-threo-DOPS；L-DOPS；SM-5688；Dops

**结构式**

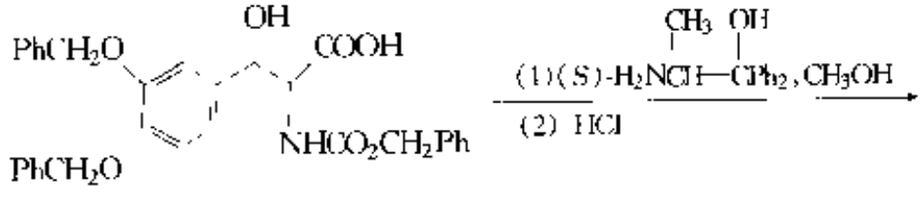



**分子式**　$C_9H_{11}NO_5$

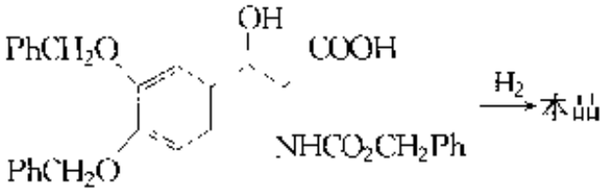
**相对分子质量**　213.19

**性状**　从乙醇和乙醚结晶，熔点 232～235℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ －39°(C＝1,1mol/L 盐酸)。也有从水和 L-抗坏血酸结晶，熔点 229～232℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}$ －42.0°(C＝1,1mol/L 盐酸)。白色至淡褐色结晶或结晶性粉末，无臭无味。溶于稀盐酸，难溶于水，几不溶于甲醇、乙醇、冰醋酸、丙酮、氯仿或乙醚。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠和小鼠（mg/kg）：＞10000 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 狗和恒河猴（mg/kg）：＞5000 口服。

**制法**　DL-型的化合物（Ⅰ）和手性试剂作用，再用 3% 盐酸处理，得 L-型的（1）。然后氢解得屈昔多巴。




(Ⅰ)



L-（Ⅰ）

**用途**　用于 Shy-Drager 氏完全症、家庭性淀粉样多神经病引起的起立性低血压、失神和头晕、帕金森氏症引起的足痉缩、起立性头晕。

**生产厂家**　日本住友公司开发，1989 年上市。

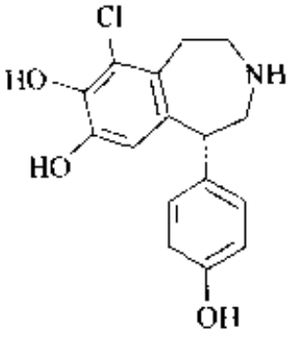
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3513; [2] Ohashi N, Nagata S, Ioshizumi K, et al. Process for the production of optically active threo-3-(3,4-dihydroxyphenyl)serine. US 4319040, 1982-03-09

## 08435　非诺多泮　Fenoldopam　[67227-56-9]

**其它名称**　学名：6-氯-2,3,4,5-四氢-1-(4-羟基苯基)-1*H*-3-苯并氮杂䓬-7,8-二醇;6-Chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-3-benzazepine-7,8-diol

别名：芬洛多潘；SKF-82526；SKF-82526-J；Corlopam

**结构式**



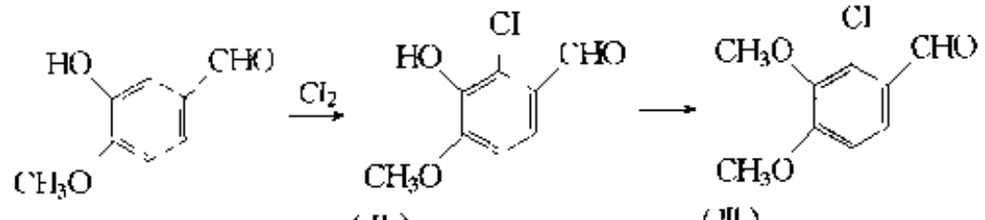
**分子式**　$C_{16}H_{16}ClNO_3$

**相对分子质量**　305.76

**性状**　氢溴酸非诺多泮（Fenoldopam Hydrobromide）：$C_{16}H_{16}ClNO_3 \cdot HBr$。熔点 277℃（分解）。

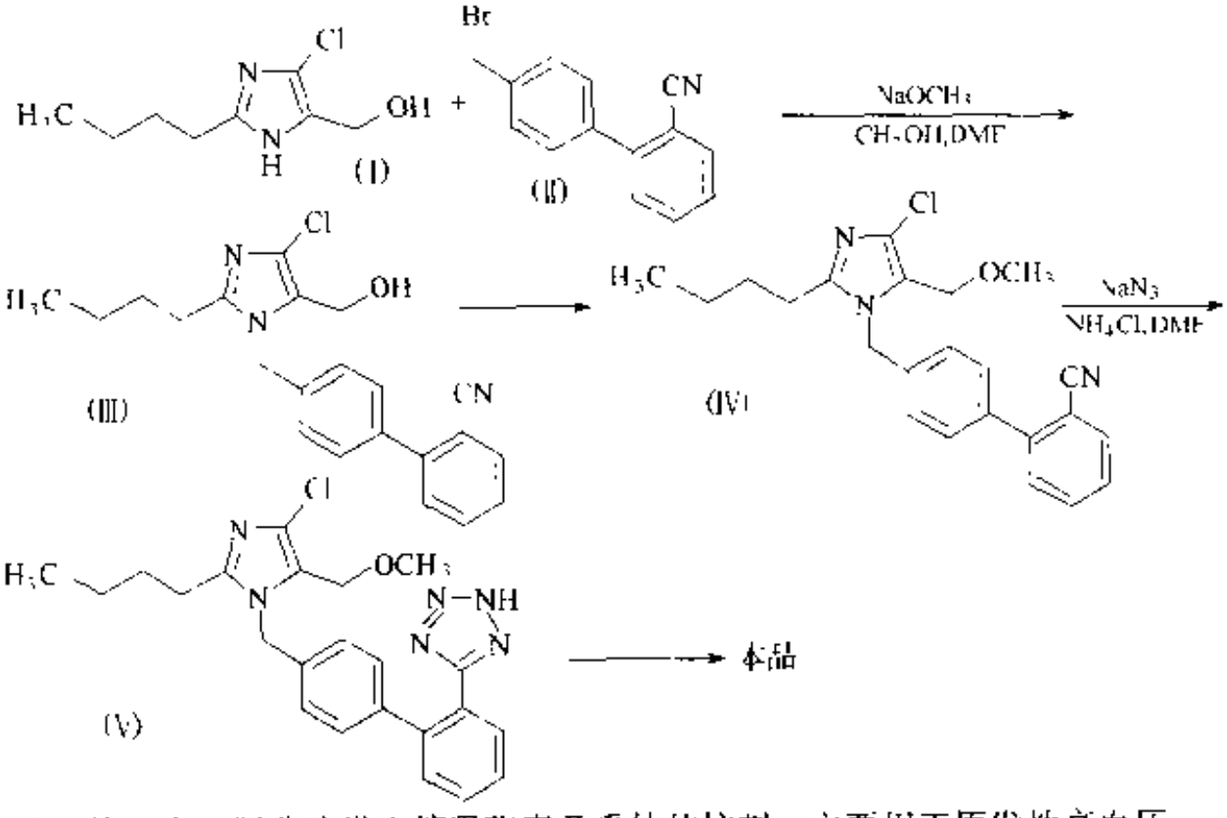
甲磺酸非诺多泮（Fenoldopam Mesylate）：$C_{16}H_{16}ClNO_3 \cdot CH_3SO_3$。[67227-57-0]。熔点 274℃（分解）。

**制法**　异香草醛(Ⅰ)先氯化，再甲基化得到 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲醛（Ⅱ）。（Ⅱ）和硝基甲烷缩合，生成物还原得到 2-氯-3,4-二甲氧基苯乙胺（Ⅴ）。13g 化合物（Ⅴ）和 13g 对甲氧基苯环氧乙烷在 110℃反应 4h，得到 1.9g 化合物（Ⅵ）。1.7g 化合物（Ⅵ）在 25ml 48%氢溴酸中，在 135～140℃反应 3h，得到 1.2g 非诺多泮。



（Ⅰ）　（Ⅱ）　（Ⅲ）

二甲基甲酰胺中，在100℃下搅拌2天，再在120℃下搅拌11天，得到化合物(Ⅴ)。最后酸性水解得到氯沙坦。




**用途**　第一个口服非肽类血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。主要用于原发性高血压。

**生产厂家**　20世纪90年代开发上市

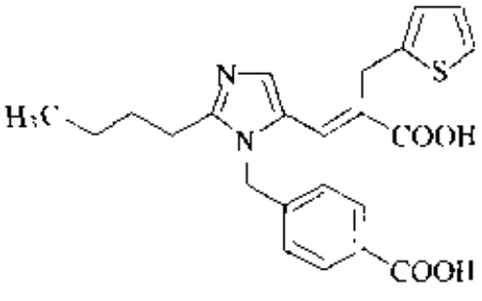
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5613; [2] Carini D J, Wong P C B and Duncia J J V. Angiotensin Ⅱ receptor blocking imidazoles and combinations thereof with diuretics and Nsalds EP 324377, 1989-07-19; [3] Carini D J and Duncis J J V. Angiotensin Ⅱ receptor blocking imidazoles. EP 253310. 1988-01-20; [4] Carini D J, Duncia J J V and Wong P C B. Angiotensin Ⅱ receptor blocking imidazoles. US 5138069, 1992-08-11

## 08437　依普沙坦　Eprosartan　[133040-01-4]

**其它名称**　学名：(*E*)-α-[[2-丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1*H*-咪唑-5-基]亚甲基]-2-噻吩丙酸；(*E*)-α-[[2-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methylene]-2-thiophenepropanoic acid

别名：依普罗沙坦；SKF-108566；Teveten；SKF-108566J

**结构式**




**分子式**　$C_{23}H_{24}N_2O_4S$

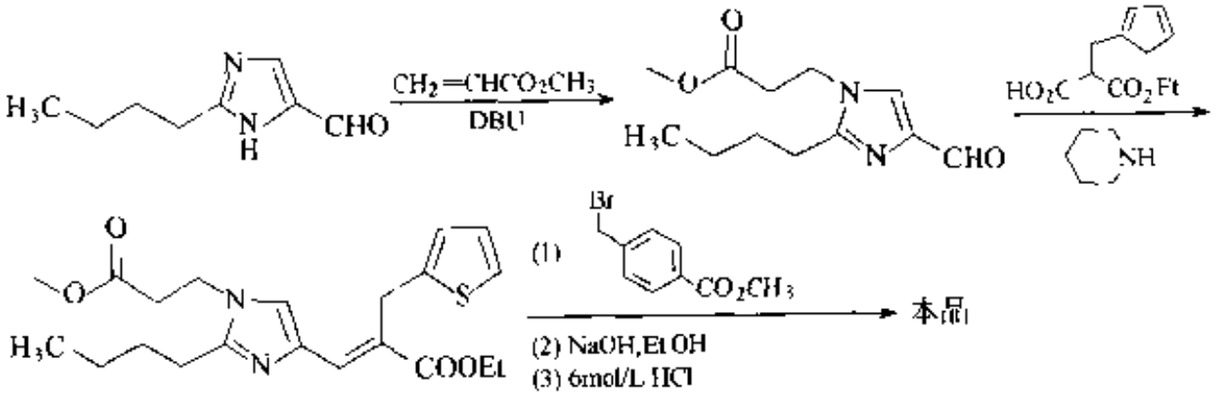
**相对分子质量**　424.52

**性状**　从甲醇结晶，熔点 260～261℃。

**制法**　2-正丁基-5-甲酰基咪唑（155.0kg，1018mol）溶于 775.0L 乙酸乙酯，在室温加入丙烯酸甲酯（131.5kg，1527mol），然后加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯（7.75kg，50.9mol），在 50～60℃搅拌至反应完全（约 2h）。在低于 60℃，减压蒸出过剩的丙烯酸甲酯和乙酸乙酯。剩余物溶于 1033L 甲苯，直接用于下步反应。

往上述的甲苯溶液中加入（2-噻吩基甲基）丙二酸单乙酯（267.3kg，1171mol）和哌啶（21.7kg，255mol），在减压下回流（65～70℃），并移去反应生成的水，回流直至反应完全，约 2～3h。冷却至 55～60℃，用 485.3L 20% w/w 食盐水和 485.3L 水洗，以除去大部分哌啶。在低于 60℃下减压蒸出甲苯，剩余物直接用于下步反应。

上述剩余物溶于 583.0L 甲苯，加入对溴甲基苯甲酸甲酯（291.6kg，1273mol），在 70～75℃搅拌 30min。在低于 60～70℃下蒸出甲苯，剩余物在 95～100℃加热至反应完全，约 6～10h。冷却至 75～80℃，加入 1534.0L 含 1% v/v 甲醇的乙醇。加入氢氧化钠（203.7kg，5093mol）溶于 936.0L 水的溶液，回流（约 80℃）至水解反应完全，约 2h。冷却至 50～60℃，加入 6mol/L 盐酸（约 479.0L，2874mol）至 pH 值为 5.1～5.3。冷却至 10～15℃，在室温放置 2h，使沉淀完全。过滤，用约 520L 50% v/v 的乙醇（含 1% v/v 的甲醇）水溶液洗，再用约 1790L 水洗，得 344.9kg 的依普沙坦，总收率 66.9%。




**用途**　抗高血压药物。咪唑丙烯酸类血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。用于治疗高血压。

**生产厂家**　英国史克-比彻姆（SmithKline Beecham）公司开发，荷兰 Solvay 公司获许可，1999 年 12 月在美国上市，2000 年在英国和澳大利亚上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3669; [2] Matsuoka R T and Liu P. Process for preparing eprosartan using regioselective protection of 2,4-disubstituted-imidazole intermediates. US 6294675, 2001-9-25; [3] Finkelstein J A, Keenan R M and Weinstock J. Imidazolyl-alkenoic acids useful as angiotensin II receptor antagonists. US 5185351, 1993-02-09; [4] Palepu N R, Venkatesh G M and Duddu S. Eprosartan dihydrate and a process for its production and formulation. US 2001/0031877, 2001-10-18; [5] Labaw C S, Flisak J R and Liu L. Process for preparing eprosartan. US 6172237, 2001-01-9; [6] Flisak J R, Liu L and Labaw C S. Process for preparing eprosartan. WO 9835963,

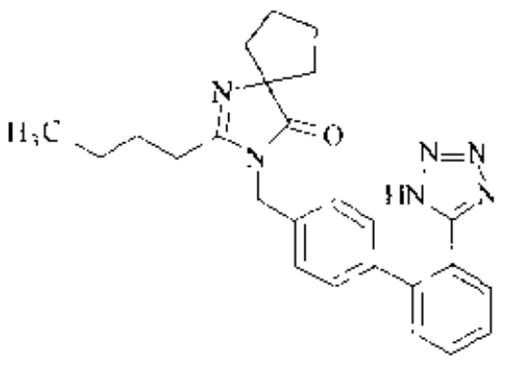
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 10051; [2] Buchlmayer P, Ostermayer F and Schmidlin T Acyl compounds. EP 443983, 1991-08-28; [3] Buchlmayer P, Ostermayer F and Schmidlin T Acyl compounds. US 5399578, 1995-03-21

## 08439 依比沙坦 Irbesartan [138402-11-6]

**其它名称** 学名：2-丁基-3-[[2′-(1*H*-四唑-5-基)[1,1′-联苯]-4-基]甲基]-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮;2-Butyl-3-[[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1′-biphenyl]-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

别名：BMS-186295; SR-47436

**结构式**

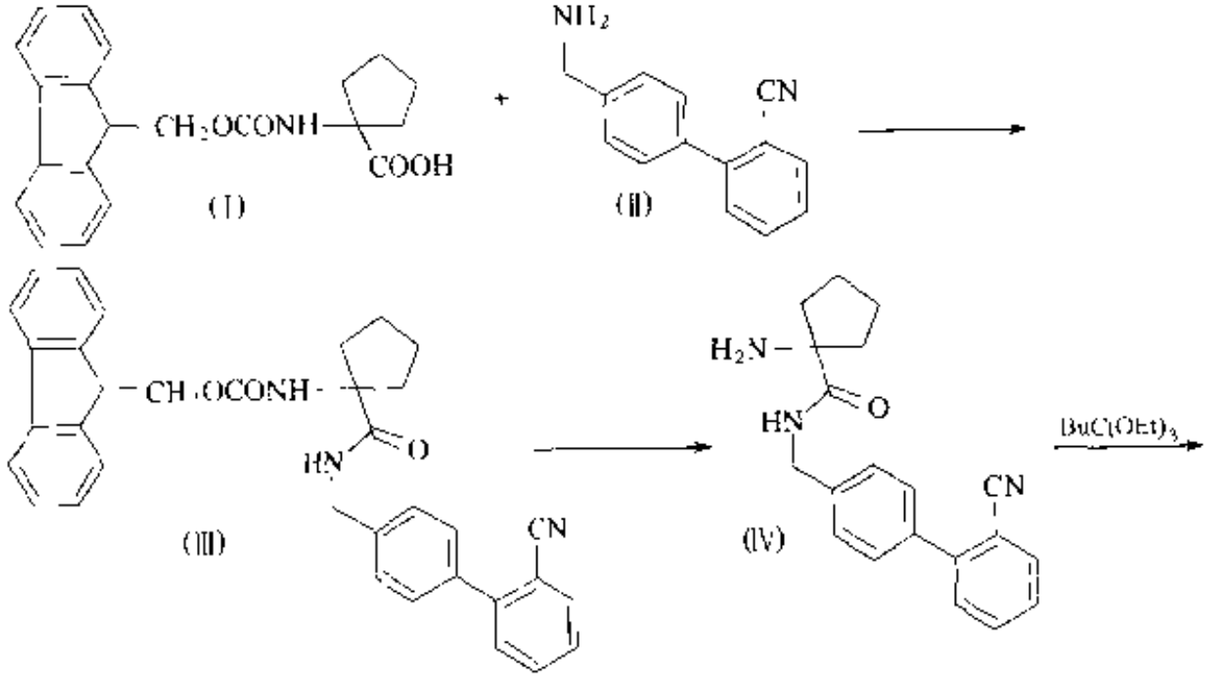


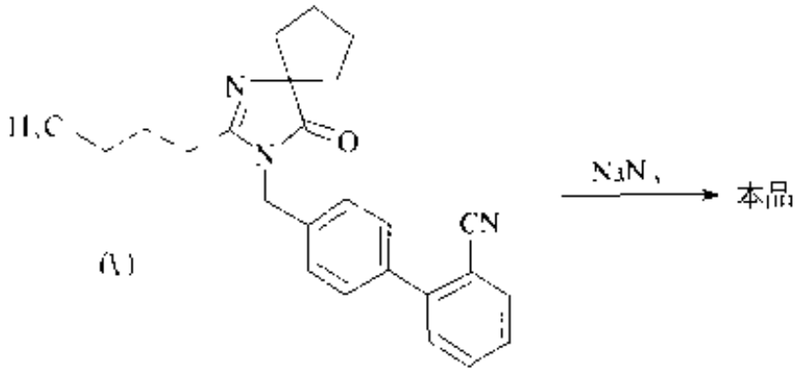
**分子式** $C_{25}H_{28}N_6O$

**相对分子质量** 428.54

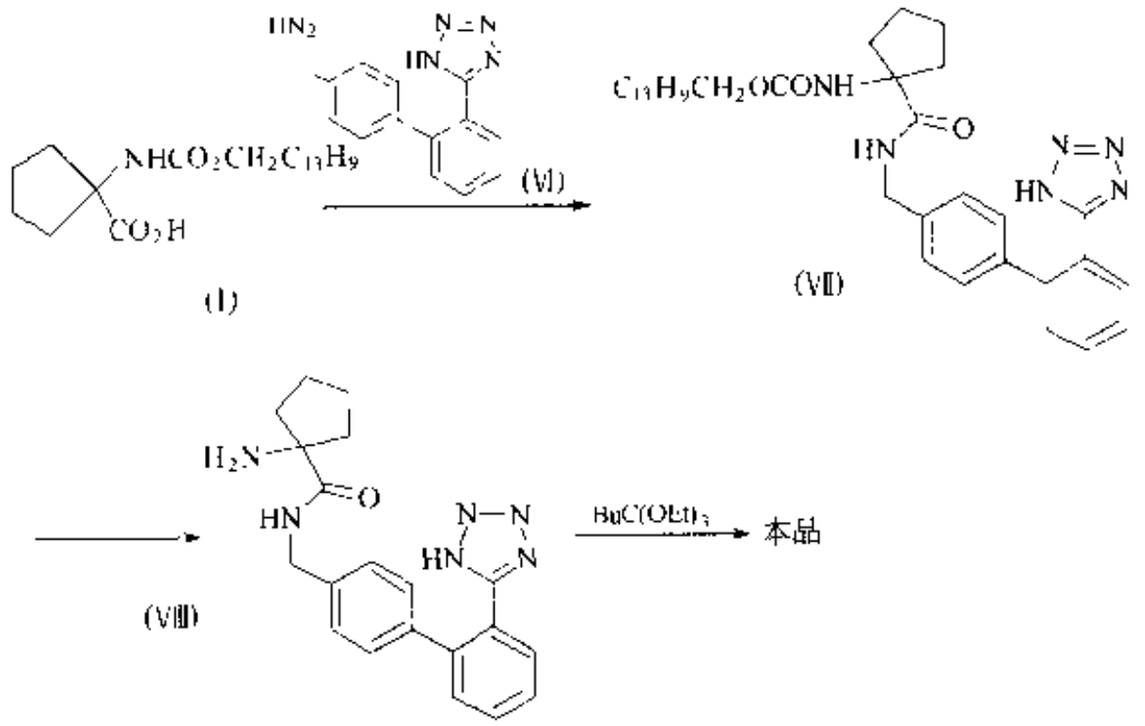
**性状** 从96%乙醇结晶，熔点180~181℃。

**制法** 方法1：1-(芴基甲氧基羰基氨基)环戊羧酸(Ⅰ)对4-(2-苯氰基)苄胺进行酰胺化反应，生成物(Ⅲ)再水解脱去N上的保护基，得到化合物(Ⅳ)。(Ⅳ)和原丁酸三乙酯缩合环合，得到化合物(Ⅴ)，再和叠氮钠反应形成四唑，即得依比沙坦。






方法 2：1-（叔基甲氧羰基氨基）环戊羧酸（Ⅰ）和化合物（Ⅳ）缩合、生成物除去 N 上的保护基得化合物（Ⅵ），再和原戊酸三乙酯反应，即得产物。




**用途**　抗高血压药物。血管紧张素Ⅱ-1 型（$AⅡ_1$）-受体拮抗剂。用于治疗高血压。

**生产厂家**　Sanofi 公司和布迈-施贵宝公司合作开发，1997 年在英国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:5097; [2] Bernhart C, Breliere J C, Clement J, et al. Heterocyclic *N*-substituted dervatives, their preparation and thepharmaceutical compositions containing them. PCT Int Pat Appl WO 9114679, 1991-10-03(CA 116:41453g); [3] Bernhart C, Breliere J C, Clement J, et al. *N*-subhstituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present. US 5270317, 1993-12-14

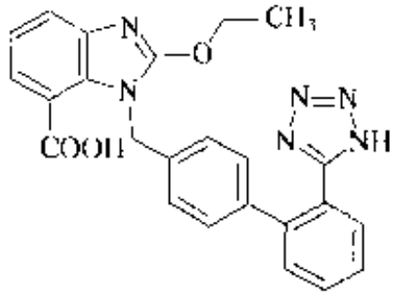
## 08440　卡地沙坦　Candesartan　[139481-59-7]

**其它名称**　学名：(±)-2-乙氧基-1-[[2′-(1*H*-四唑-5-基)[1,1′-联苯]-4-基]甲基]-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸；(±)-2-Ethoxy-1-[[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1′-biphenyl]-4-

yl]methyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylic acid

别名：坎地沙坦；CV-11974；TCV-116；Atacend

**结构式**



**分子式** $C_{24}H_{20}N_6O_3$

**相对分子质量** 440.46

**性状** 从乙酸乙酯-甲醇得无色结晶，熔点 183～185℃。

卡地沙坦酯（Candesartan Cilexetil）：$C_{33}H_{34}N_6O_6$。[145040-37-5]。1-[[(环己基氧基)羰基]氧]乙基酯。从乙醇-水得无色结晶，熔点 163℃（分解）。

**制法** 35g 3-硝基邻苯二甲酸溶于含 20ml 浓硫酸的 300ml 乙醇中，回流 24h。减压浓缩，剩余物倾入 700ml 冷水。用乙酸乙酯萃取，萃取液经水洗后，和碳酸钾溶液一起搅拌。水层用盐酸调至酸性，然后用二氯甲烷萃取。萃取液经水洗后干燥，浓缩，得 29g 剩余物 I，收率 74%，不用提纯，直接用于下步反应。

23.9g 化合物 I 和 12ml 氯化亚砜溶于 150ml 苯中，回流 3h。浓缩至干，将得到的 28g 酰氯化合物溶于 20ml 二氯甲烷。在剧烈搅拌下，将其滴加到 9.75g 叠氮化钠溶于 20ml DMF 的溶液中。将反应液倾入 200ml 3∶1 的乙醚-己烷和 250ml 水的混合液中，分层。有机层经水洗后干燥，蒸去溶剂，剩余物溶于 200ml 叔丁醇，搅拌下缓慢加热，然后回流 2h。减压浓缩，得 30g 油状的化合物 II。

20g 化合物 II 溶于 50ml THF 中，搅拌和冰浴冷却下，加入 2.8g NaH（60% 的矿物油悬浮液）。室温搅拌 20min。加入 18g 4-（2-氰基苯基）苄基溴和 360mg KI，然后回流 10h。浓缩至干，剩余物在 250ml 水和 200ml 乙醚之间进行分配。有机层经水洗后干燥，浓缩，将剩余物溶于 60ml 三氟乙酸和 40ml 二氯甲烷中，室温搅拌 1h。浓缩至干，剩余物用 200ml 乙醚结晶。过滤收集，乙醚洗，得 22.1g 化合物 III，为淡黄色的结晶，mp 118～119℃，收率 85%。

10.4g 化合物 III 溶于 50ml 乙醇，加入 28.1g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$，在 80℃ 搅拌 2h。浓缩至干，剩余物溶于 300ml 乙酸乙酯，在冰浴冷和搅拌下，滴加 500ml 2mol/L NaOH。分出的水层用乙酸乙酯（200ml×2）萃取，萃取液和有机层合并，水洗，干燥。溶液浓缩至干，剩余物经硅胶柱层析，得到的粗晶体经乙酸乙酯-己烷重结晶，得 7.3g 无色结晶的化合物 IV，mp 104～105℃，收率 79%。

1.0g 化合物 IV 溶于 5ml 原碳酸乙酯，加入 0.2g 乙酸，在 80℃ 搅拌 1h。浓缩，剩余物溶于乙酸乙酯，用碳酸氢钠水溶液和水洗，蒸发结晶。再经乙酸乙酯-苯重结晶得 0.79g 无色结晶的化合物 V，mp 131～132℃，收率 69%。

引起老年动脉粥样硬化和冠心病的重要原因，因而降血脂药主要用于防治动脉粥样硬化和冠心病。降血脂药主要从三个环节降低血脂：(1)影响脂蛋白的产生，如烟酸；(2)影响血管内脂蛋白的代谢，如氯贝丁酯；(3)影响循环中脂蛋白的转移，如考来烯胺。如按化学结构分类，降血脂药可分为烟酸类、苯氧烷酸类、HMG-CoA还原酶抑制剂、甾醇及树脂类等。

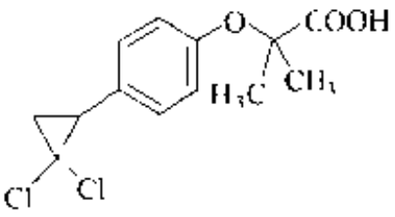
苯氧烷酸类中，以苯氧乙酸衍生物为主，通过影响血管脂蛋白的代谢而降低血脂。HMG-CoA（β-羟基，β-甲基-戊二酸单酰辅酶A）还原酶抑制剂，是一类新型的血脂调节药，近年来的发展很快。

## 08507　环丙贝特　Ciprofibrate　[52214-84-3]

**其它名称**　学名：2-[4-(2,2-二氯环丙基)苯氧]-2-甲基丙酸；2-[4-(2,2-Dichlorocyclopropyl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid

别名：Win-35833；Ciprol；Lipanor；Modalim

**结构式**

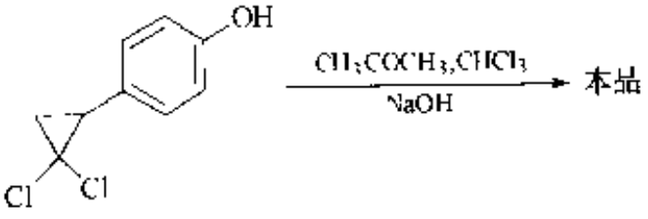


**分子式**　$C_{13}H_{14}Cl_2O_3$

**相对分子质量**　289.16

**性状**　从己烷中得到淡奶油色固体．熔点114～116℃。

**制法**　在0℃将8g（0.0356mol）4-（2,2-二氯环丙基）苯酚、11.2g（0.28mol）固体氢氧化钠、11g氯仿和350ml内酮的混合。移去冷浴，搅拌片刻后，再在蒸汽浴上加热至回流。搅拌回流3h后，真空浓缩。剩余液用稀碳酸氢钠水溶液和乙醚进行分配。碳酸氢钠溶液用浓盐酸酸化后，用乙醚提取。提取液用无水硫酸钠干燥，浓缩。黄色的油状剩余液（9.5g）用己烷重结晶2次，得6.0g淡奶油色的环丙贝特固体，熔点114～116℃。




**用途**　降血脂药，还有抗血小板聚集和溶纤维蛋白的作用。在饮食疗法效果不明显，特别是血中胆固醇仍处于高水平或有出现并发症的危险时，单用或和其它药物合用治疗成人内源性高胆固醇及高甘油三酯血症。

**生产厂家**　法国Winthrop公司开发，1986年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：2373；[2] Phillips D K. Neue aliphatische Aryloxysaeure DE 2343606，1974-03-07；[3] Phillips D K. Halocyclopropyl substituted phenoxyalkanoic acids.

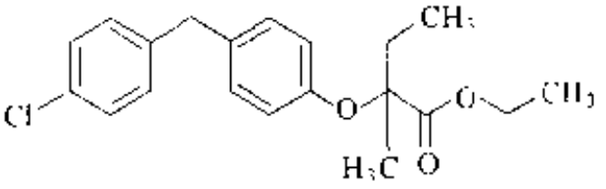
US 3948973，1976 04-06

## 08508　苄氯贝特　Beclobrate　[55937-99-0]

**其它名称**　学名：(±)-2-[[α-(4-氯苯基)-4-甲苯基]氧]-2-甲基丁酸乙酯；Ethyl (±)-2-[[α(-(4-chlorophenyl)-4-tolyl]oxy]-2-methylbutyrate

别名：Sgd-24774；Beclipur；Turec

**结构式**

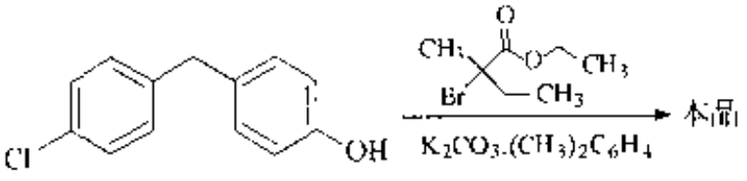


**分子式**　$C_{20}H_{23}ClO_3$

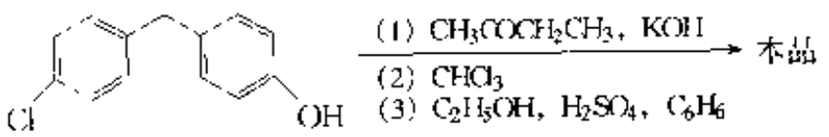
**相对分子质量**　346.85

**性状**　油状体，沸点 200～204℃／1.33～13.3Pa。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：8000 口服。

**制法**　方法 1：87.0g（0.4mol）4′-氯-4-羟基二苯甲烷和 27.0g（0.2mol）无水碳酸钾溶于 350ml 二甲苯中，回流 30min。再加入 83.5g（0.4mol）2-甲基-2-溴丁酸乙酯在 50ml 二甲苯中的溶液，剧烈回流 24h。过滤除去产生的溴化钾，蒸去溶剂。剩余物溶于乙醚，用 1mol/L 氢氧化钠提取。经过提取的醚层用水洗，无水硫酸镁干燥后，减压浓缩。剩下的 82.0g 棕色油溶于正己烷，用 200g 的 $Al_2O_3$ 柱过滤。滤液浓缩，真空蒸馏得 34.7g 苄氯贝特，沸点 200～204℃／2.67～13.3Pa。




方法 2：550g（2.5mol）4′-氯-4-羟基二苯甲烷溶于 3.7 L 甲乙酮，在 10℃加入 850g（15mol）片状氢氧化钾，搅拌 1.5h。在 15℃和 3.5h 中，滴加 150ml 氯仿，加毕再搅拌 1.5h。然后在 15℃和 1.5h 中，再滴加 325ml 氯仿，在室温下搅拌 12h。反应液用 2.5 L 水洗至中性，浓缩至剩 946g。该剩余的红色油溶于 1700ml 1mol/L 碳酸钠，搅拌 1h 后，用乙醚洗。水层酸化后，用乙醚提取。乙醚提取液用水洗，无水硫酸镁干燥后浓缩。油状剩余物和 1400ml 无水乙醇、70ml 96%硫酸及 1900ml 无水苯中回流 12h。再加入 3 倍的水，用乙醚提取。提取液依次用水、10%碳酸氢钠水溶液和水洗，无水硫酸镁干燥后浓缩。剩余的黑色油溶于正己烷，用 1kg 三氧化二铝柱过滤。滤液浓缩，蒸馏得 300g 无色的苄氯贝特，沸点 198～210℃/4.0Pa。



**用途**　降血脂药，可使血中过高的胆固醇和甘油三酯下降，而使 VLDL 及 LDL 降低，HDL 升高，还有抗血小板聚集的作用。用于各种类型可接受药物治疗的和单用饮食疗法效果不明显的高血脂症患者，还可用于原发性疾病包括糖尿病、甲状腺疾病、胰腺炎、肾功能不全、肝硬化或使用糖皮质激素、排卵抑制药或利尿药引起的血脂升高而无法控制的患者。

**生产厂家**　瑞士 Siegfried 公司开发，1986 年上市。

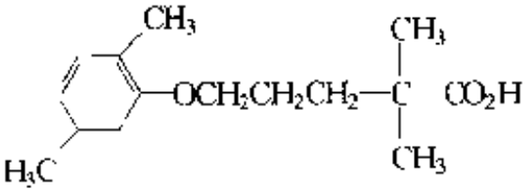
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 1046; [2] Thiele K, Ahmed Q, Adrian R, et al. Cholesterol-lowering phenoxyalkanoic acid esters. US 4153803, 1979-05-08; [3] Thiele K, Ahmed Q, Adrian R, et al. Phenoxy alkanoic acid derivatives having the ability to lower the level of fatty substances in the blood. US 4483999, 1984-11-20

## 08509　吉非贝齐　Gemfibrozil　[25812-30-0]

**其它名称**　学名：2,2-二甲基-5-(2,5-二甲基苯氧基)戊酸；2,2-Dimethyl-5-(2,5-xylyloxy)valeric acid

别名：吉非罗齐；诺衡；Decrelip；Genlip；Gevilon；Lipozid；Lipur；Lopid；CI-719

**结构式**

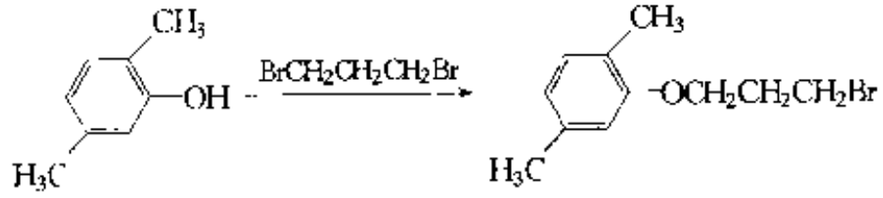


**分子式**　$C_{15}H_{22}O_3$

**相对分子质量**　250.34

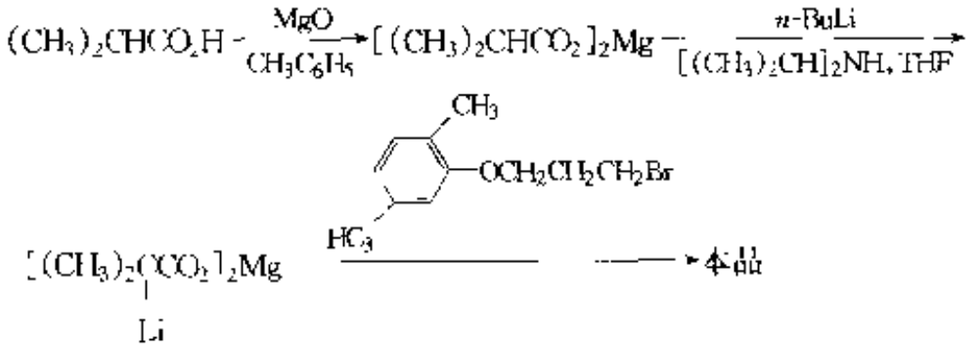
**性状**　从己烷结晶，熔点 61～63℃，沸点 158～159℃/2.67Pa。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：3162，4786 口服。

**制法**　方法1：2,5-二甲基苯酚先和 1,3-二溴丙烷反应，生成 3-(2,5-二甲基苯氧基)丙基溴中间体。

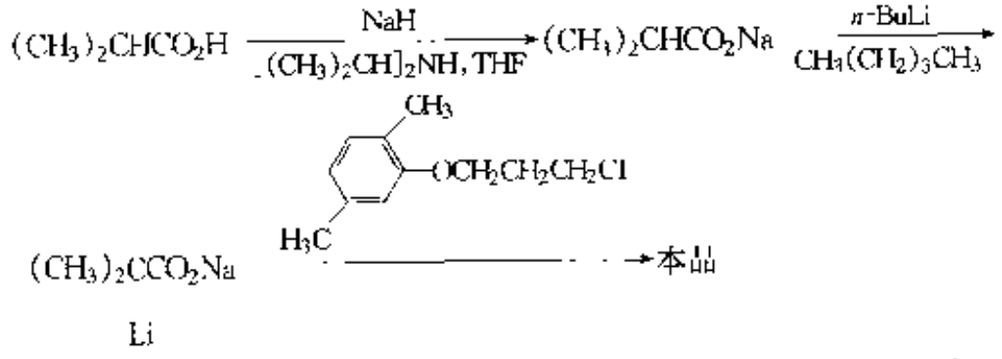


26.4g 异丁酸，6.0g 氧化镁和 250ml 甲苯一起搅拌加热回流，并连续分出生成的水。当水不再形成时，浓缩含有异丁酸镁的溶液至原来体积的一半。用冰浴冷却，加入 31.0g 二异丙胺溶于 200ml 干燥四氢呋喃的溶液，然后再加入 179ml 1.68mol/L 正丁基锂的戊烷溶液，在此期间维持反应液的温度低于 10℃。15min 后，于 30℃ 加热 0.5h。冷却至 0～10℃，加入 75.0g 3-(2,5-二甲基苯氧基)丙基溴，在室温下搅拌 18h，用 125ml 6mol/L 盐酸和 250ml 水稀释。分出有机层，浓缩，剩余物真空蒸馏，即得吉非贝

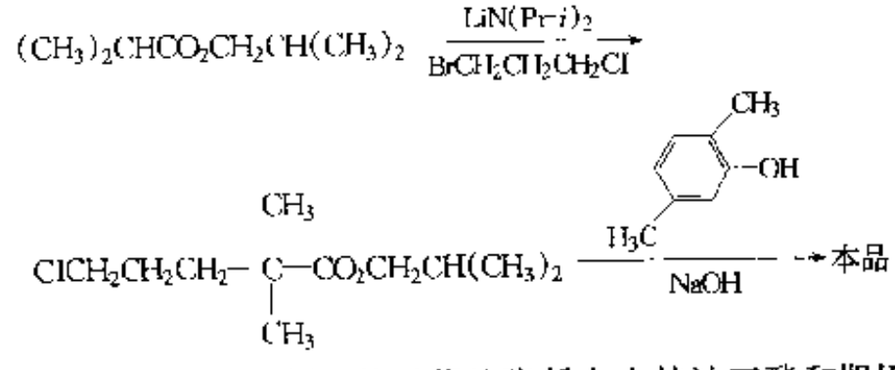
齐，沸点158～159℃/2.67Pa。



也可如下进行。51.0g 二异丙胺，23.2g 57% 氢化钠的矿物油悬浮剂和350ml 四氢呋喃混合，在搅拌下加入 44.1g 异丁酸。当不再有气体产生时，加热回流 15min。冷却至 0℃，再加入 345ml 1.45mol/L 正丁基锂的戊烷溶液。反应 5h 后，再在 30℃反应 0.5h。冷却至 0℃，加入 122.0g 3-(2,5-二甲基苯氧基)丙基溴，加毕再反应 1h。加入 500ml 水进行搅拌，静置分出水层，并用 6mol/L 盐酸酸化。该酸性液用乙醚萃取，萃取液用饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩几乎至干，然后真空蒸馏。收集 158～159℃/2.67Pa 的馏分，并用己烷结晶，得吉非贝齐，熔点 61～63℃。在上述的方法中，也可用 4.4g 的氢化锂代替氢化钠。



方法 2：异丁酸异丁酯在二异丙基胺基锂作用下，和 1-氯-3-溴丙烷反应，生成 5-氯-2,2-二甲基戊酸异丁酯，和 2,5-二甲基苯酚反应，同时水解即生成吉非贝齐。



**用途**　血脂调节剂，能显著地降低血中甘油三酯和胆固醇含量，并能显著降低极低密度脂蛋白（VLDL），升高高密度脂蛋白（HDL），但对低密度脂蛋白影响

不大。临床可用于所有类型脂质代谢障碍病人，如原发性和继发性高脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯、混合型高脂血症以及糖尿病引起的脂代谢障碍等。还可用于预防心肌梗死。

**生产厂家**　1982年2月在美国首次上市。湖南株洲湘江制药厂，江苏无锡第七制药厂，上海三维制药公司。

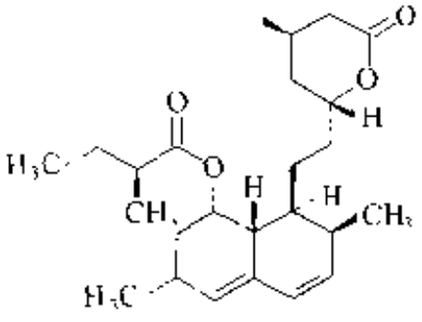
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4394; [2] 王晓伟. 吉非罗齐合成路线图解. 中国医药工业杂志. 1990, 21(4): 188~189

## 08510　洛伐他汀　Lovastatin　[75330-75-5]

**其它名称**　学名：(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-六氢-3,7-二甲基-8-[2-[(2*R*,4*R*)-四氢-4-羟基-6-氧代-2*H*-吡喃-2-基]乙基]-1-萘基(*S*)-2-甲基丁酸酯；(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-Hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl(*S*)-2-methylbutyrate

别名：Lovalip; Mevacor; Mevinacor; Mevlor; Monacolin K; Sivlor; MK-803

**结构式**



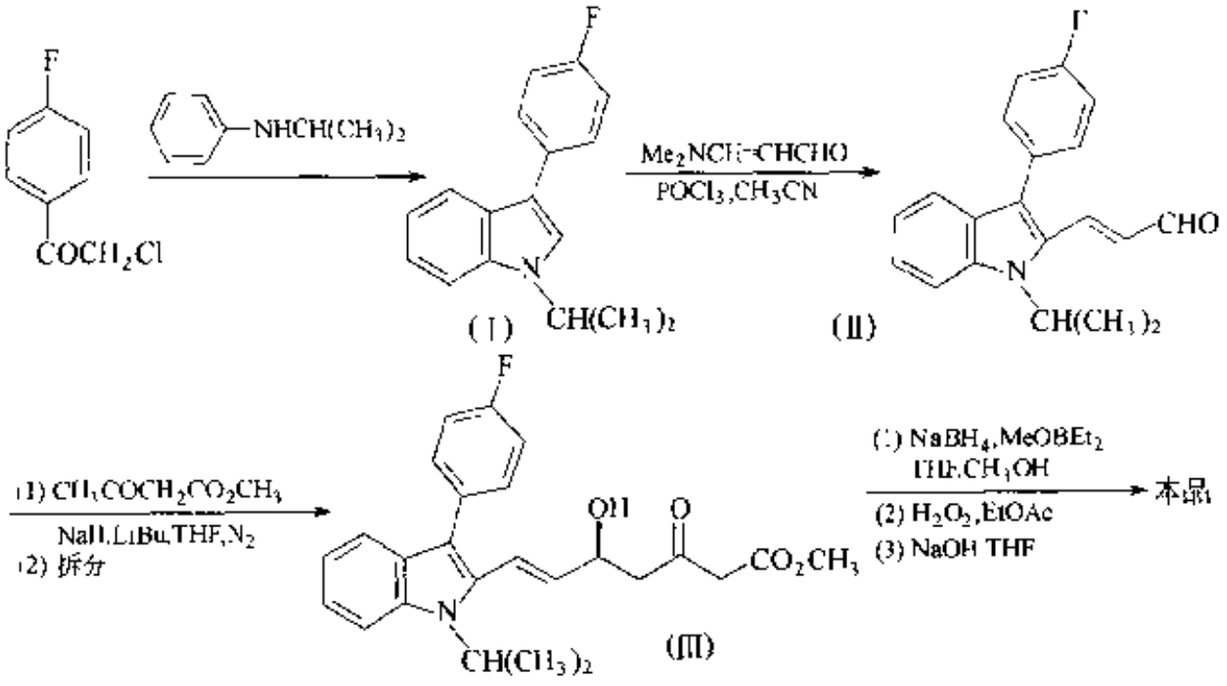
**分子式**　$C_{24}H_{36}O_5$

**相对分子质量**　404.55

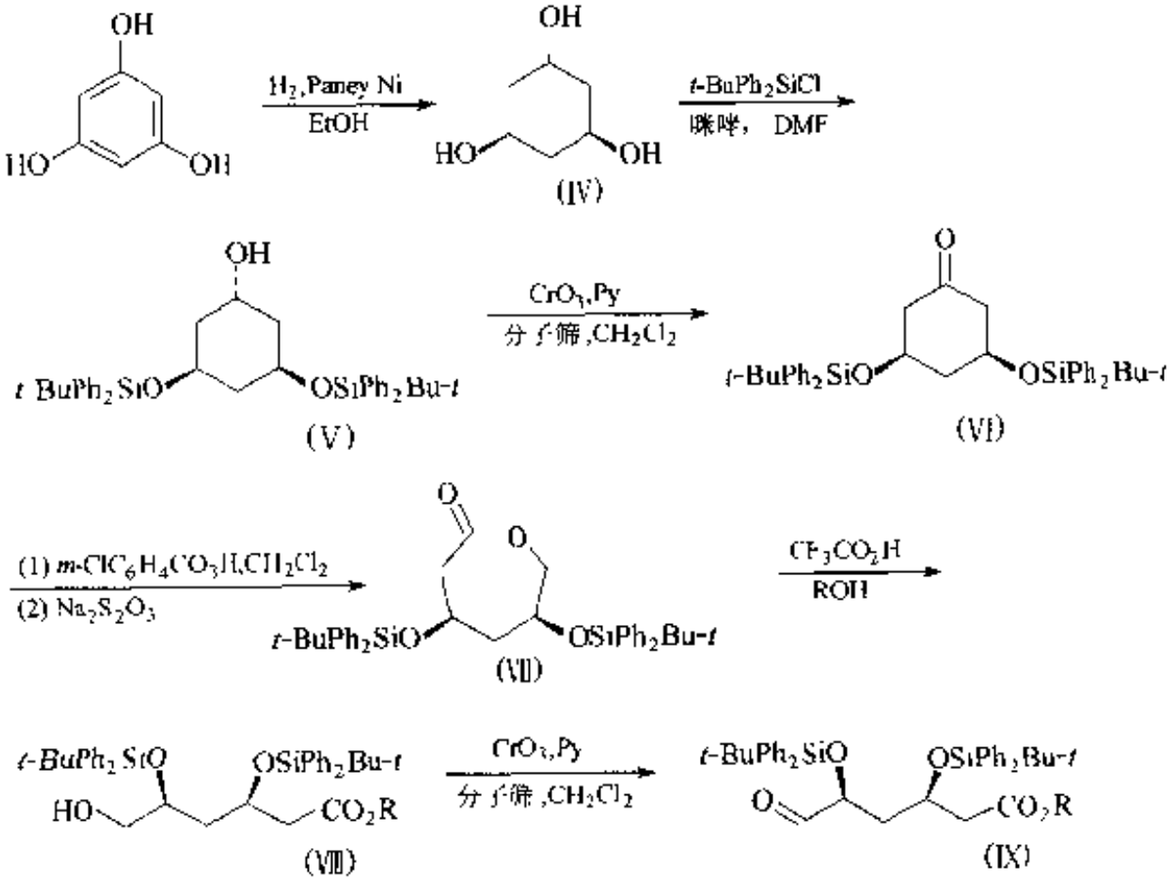
**性状**　白色结晶，熔点174.5℃（氮气中）。$[\alpha]_D^{25}$ +323°（*C* =0.5g溶于100ml乙腈）。UV最大吸收（甲醇）：229，237，246nm（$E_{1cm}^{1\%}$ 550，6250，430）。室温溶解度（mg/ml）：丙酮47，乙腈28，*n*-丁醇7，*i*-丁醇14，氯仿350，二甲基甲酰胺90，乙醇16，甲醇28，*n*-辛醇2，*n*-丙醇11，*i*-丙醇20，水$0.4\times10^{-3}$。急性毒性$LD_{50}$小鼠（mg/kg）：>1000口服。

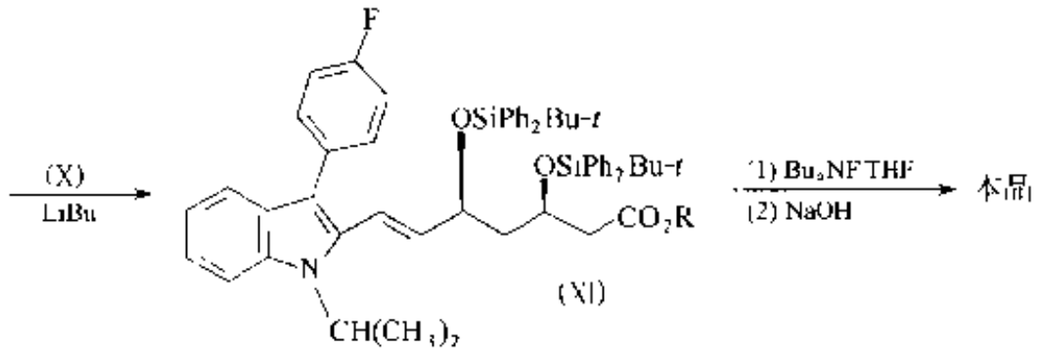
**制法**　洛伐他汀经发酵得到。可用的菌种有：① *Monescus ruber*；② *Monescus purpureus*；③ *Monescus pilosus*；④ *Aspergillus terreus*；⑤ *Penicillium Citrunum*

用 *Monescus ruber* 作为菌种时，其培养液为：6%葡萄糖、2.5%胨、0.5%玉米浆、0.5%氯化铵。菌种和培养液一起，在28℃需氧条件下培养10d。过滤，取5 L滤液，用5 L pH值为3的乙酸乙酯提取。提取液真空浓缩至干，剩余物溶于100ml苯。过滤除去不溶物，滤液用100ml 5%碳酸钠水溶液洗2次，然后和100ml 0.2mol/L氢氧化钠溶液一起在室温下搅拌2h。收集水层，用6mol/L盐

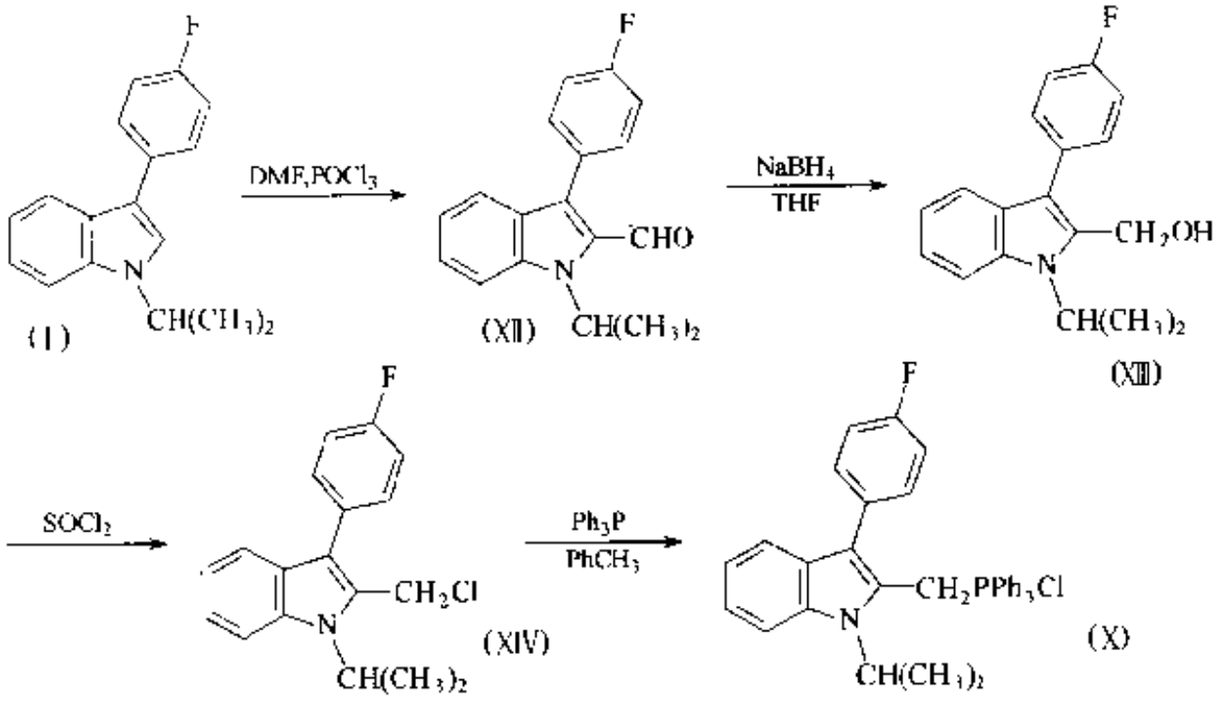



方法 2：间苯三酚经催化氢化得化合物（Ⅳ）。与叔丁基二苯基氯硅烷反应得化合物（Ⅴ）、再氧化为（Ⅵ）。经间氯过苯甲酸氧化为（Ⅶ），开环得（Ⅷ）。再氧化为（Ⅸ），（Ⅸ）和中间体 X 缩合得（Ⅺ），脱保护基再水解，即得氟伐他汀钠。






中间体（X）可从化合物（Ⅰ）出发，经甲酰化、还原、氯化，再和三苯膦作用而得。




**用途**　HMG-CoA还原酶抑制剂。

**生产厂家**　瑞士 Sandoz 公司于 1993 年在英国首次上市。

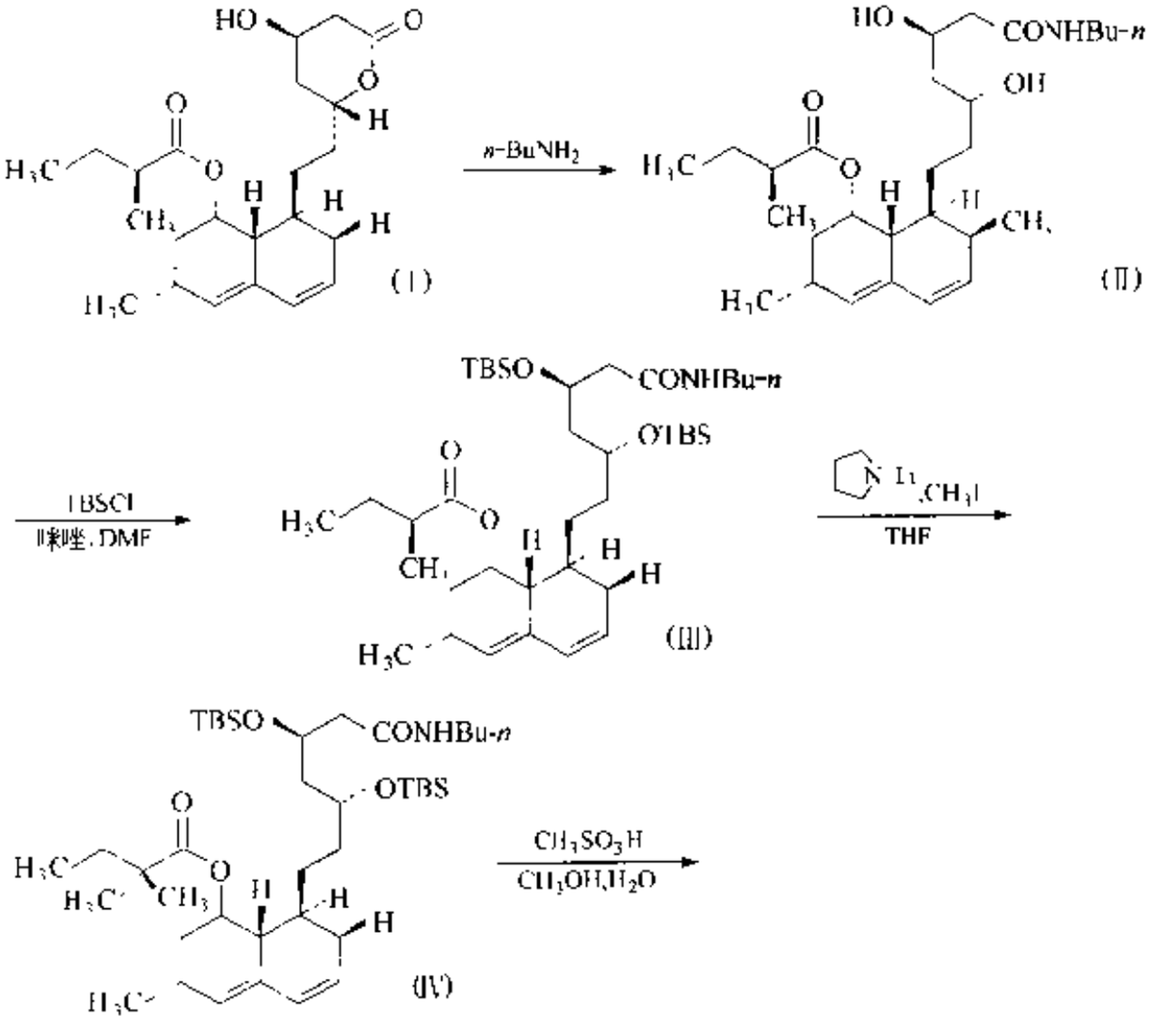
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4250; [2] 杜娟，康宏杰．氟伐他丁钠合成路线图解．中国医药工业杂志，1996，27（10）：478～480; [3] Chen K M, Kapa R K, Lee G T, et al. Process for the preparation of 7-substituted-hept-6-enoic and -heptanoic acids and derivatives and intermediates thereof. EP 363934, 1990-04-18

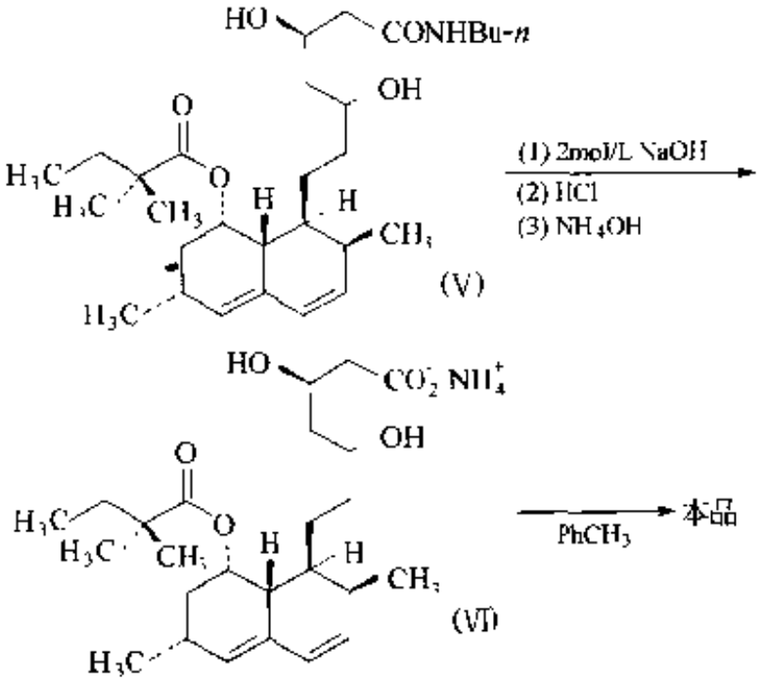
## 08512　辛伐他汀　Simvastatin　[79902-63-9]

**其它名称**　学名：[1S-[1α(*R*),3α,7β,8β(2*S**,4*S**),8aβ]-1,2,3,7,8,8a-六氢-3,7-二甲基-8-[2-四氢-4-羟基-6-氧代-2*H*-吡喃-2-基]乙基]-1-萘基 2,2-二甲基丁酸酯；[1S-[1α(*R*),3α,7β,8β(2*S**,4*S**),8aβ]-2,2-Dimethylbutanoic acid 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl)

溶液，在常压下加热，并进行蒸馏，当气相温度达到 72～73℃，液相温度达到 78～80℃时，不再收集蒸出馏。剩下的溶液搅拌回流 2h，再冷至 40℃　减压蒸出大部分甲醇，再加入 228ml 水加以稀释。冷至 10℃，用 3mol/L 盐酸调至 pH＝6～7，加入 990ml 乙酸乙酯，用 3mol/L 盐酸继续调至 pH＝5.0、搅拌后分层，分出乙酸乙酯层，加入 225ml 甲醇。在 1h 中，加入 75ml 氨水-甲醇（1:3）的溶液，然后在 45℃搅拌 15min。在 2.5h 中，缓慢冷至－10℃，并在－10℃搅拌 1～2h。滤出铵盐（Ⅵ）结晶，用冷的乙酸乙酯-甲醇（3.5:1）洗，在 35℃干燥过夜，得 51.37 铵盐（Ⅵ），收率 90.9%（以洛伐他汀计）。用乙腈重结晶可得到分析用的样品。

将该铵盐（Ⅵ）的粗品悬浮于 1.03 L 甲苯中，通入氮气于 100℃加热 6h，冷至 25℃，加入 2.5g Darco KB，在 25℃搅拌 30min。过滤，滤液减压浓缩至油状物，加入 140ml 环己烷，再浓缩。再加入 600ml 环己烷，回流全溶。冷至 10℃，搅拌 1h。过滤收集结晶，用 250ml 冷环己烷洗，真空 30～35℃干燥，得 44.6g 辛伐他丁，收率 94.2%，以甲醇-水重结晶，得到分析用的样品。






**用途**　HMG-CoA 还原酶抑制剂，可降低血清总胆醇的浓度、抑制胆固醇合成。用于其它治疗无效或不能耐受，且胆固醇水平超过 7.8mmol/L 原发性高胆固醇血症的治疗。

**生产厂家**　美国 Merk Sharp & Dohme 公司开发，1988 年上市。浙江瑞邦大药厂，上海三欣药业有限公司。

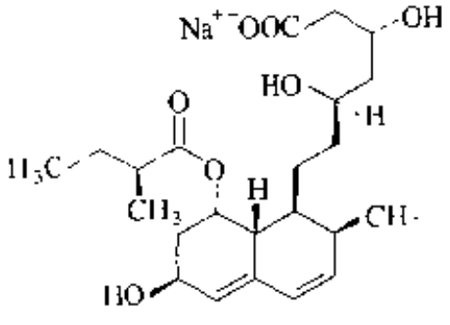
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8686; [2] Verhoeven T R and Askin D. Process for alpha-C-alkylation of the 8-acyl group of mevinolin and analogs thereof. EP 299656, 1989-01-18

## 08513　普伐他汀　Pravastatin Sodium　[81131-70-6]

**其它名称**　学名：(+)-(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*aR*)-6-羟基-2-甲基-8-[(*S*)-2-甲基丁酰氧基]-1,2,6,7,8,8*a*-六氢-1-萘基]庚酸钠；sodium (+)-(3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*aR*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methyl-butyryloxy]1,2,6,7,8,8*a*-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate

别名：Eptastatin Sodium；3β-Hydroxycompactin Sodium salt；CS-514；SQ-31000；Elisor；Lipostat；Mevalotin；Oliprevin；Pravachol；Pravaselect；Selectin；Selipran；Vasten

**结构式**




**分子式**　$C_{23}H_{35}NaO_7$

**相对分子质量**　446.52

**性状**　白色至微黄白色粉末或结晶性粉末，无臭，味苦，UV 最大吸收（甲醇）：230，237，245nm。

内酯：$C_{23}H_{34}O_6$。无色片状结晶，熔点 138～142℃。$[\alpha]_D^{22}$ + 194.0°（C = 0.51，甲醇）。UV 最大吸收（甲醇）：230，237，245nm。

**制法**　从 ML-236B（compactin）微生物氢氧化得到。

将 *M. hiemalis* SANK36372 植入 20 个 500ml 的锥形瓶中，每个锥形瓶装有 100ml 的 TS 溶液。该溶液组成为 1.0% 葡萄糖、0.2% Polypepton（Daigo Nutritive Chemicals 产品）、0.1% 肉萃和 0.3% 玉米浸液。在旋转器中（220rpm），于 26℃ 培养 3d 后，在每只瓶中加入 500μg/ml 的 ML-236B，再培养 5d。转化的情况可用硅胶 TLC 检测，展开剂为苯-丙酮-丙酸（50∶50∶3），ML-236B 及其转化产物（即 Pravastatin）的 Rf 分别值为 0.6 和 0.45。发酵液合并后过滤，滤液（1.9 L）用 2mol/L 盐酸调至 pH = 3.0 后，用 3 份各 1 L 的乙酸乙酯提取。提取液用饱和氯化钠水溶液洗后，加入催化量的三氟乙酸，使转化产物内酯化。形成的溶液再用 5% 碳酸氢钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。剩余物制备液相色谱层析，70% 苯的丙酮溶液洗脱。收集含产物的洗脱液，结晶得 455mg 无色结晶，收率 43.7%。紫外及核磁共振等显示该结晶为普伐他汀。

**用途**　HMG-CoA 还原酶抑制剂，对各种高脂血症模型均有降低作用。用于高脂血症，家族性高胆固醇血症等。

**生产厂家**　日本三共公司开发，1989 年 3 月上市。

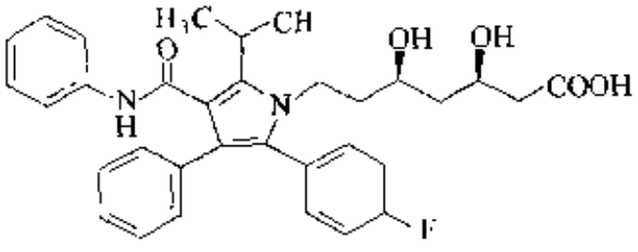
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7894; [2] Terahara A and Tanaka M. ML-236B derivatives and their preparation. US 4346227, 1982-08-24

## 08514　阿托他汀　Atorvastatin　[134523-00-5]

**其它名称**　学名：[*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯基氨基)羰基]-1*H*-吡咯-1-庚酸；[*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid

别名：CI-981；Lipitor

**结构式**




**分子式**　$C_{33}H_{35}FN_2O_5$

**相对分子质量**　558.65

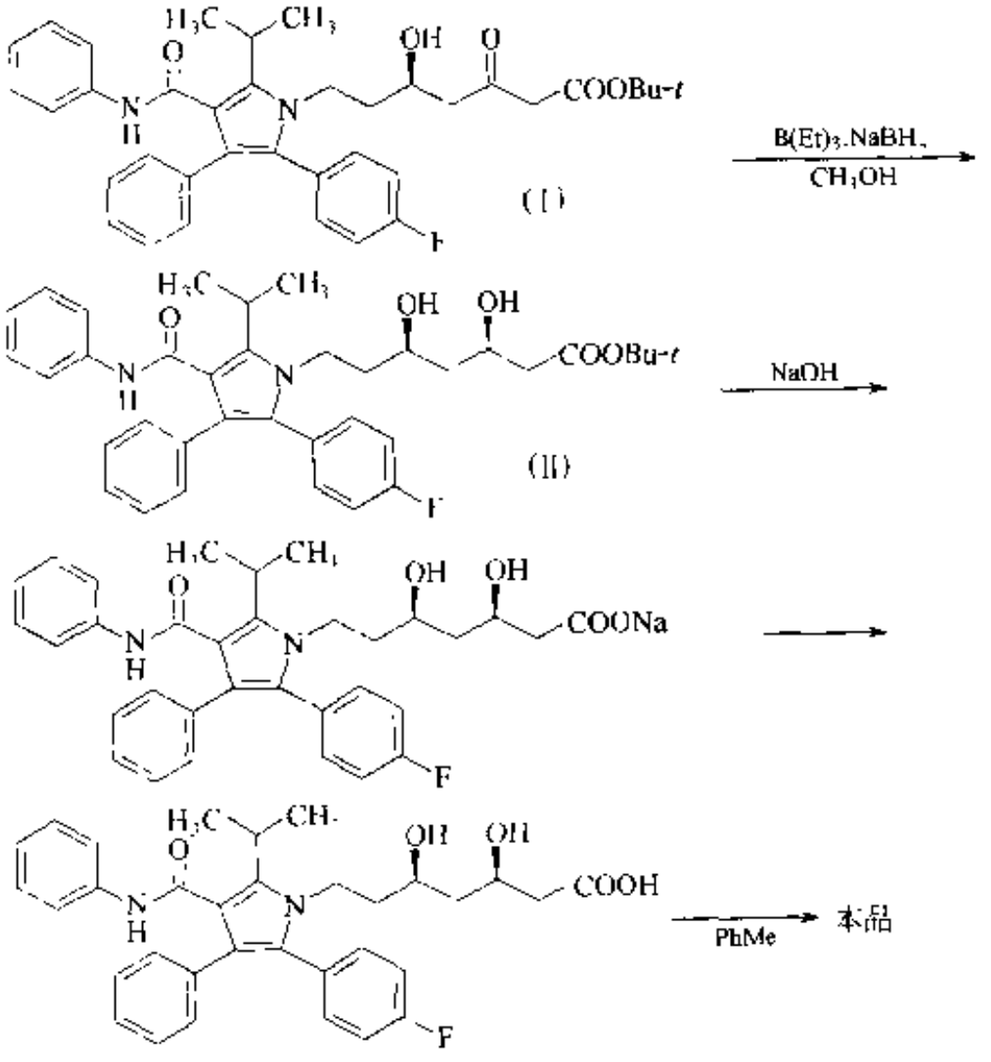
**性状**　阿托他汀钙（Atorvastatin Calcium）：$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$。[134523-03-8]。

$[\alpha]_D$ −7.4°（C = 1，二甲亚砜）。

阿托他汀钠（Atorvastatin Sodium）：$C_{33}H_{34}FN_2NaO_5$。［134523-01-6］ pKa 4.46。水中溶解度（30℃）：20.4μg/ml（pH= 2.1）；1.23mg/ml（pH= 6.0）。

阿托他汀内酯（Atorvastatin Lactone）：$C_{33}H_{33}FN_2O_4$。［125995-03-1］。（2*R*-反式）-5-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-*N*,4-二苯基-1-[2-(四氢-4-羟基-6-氧-2*H*-吡喃-2-基)乙基]-1*H*-吡咯-3-羧酰胺（2*R*-*trans*）-5-（4-fluorophenyl）-2-（1-methylethyl）-N，4-diphenyl-1-［2-（tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl）ethyl］-1*H*-pyrrole-3-carboxamide。熔点 159.2～160.7℃。$[\alpha]_D$ + 26.05°（C =1，氯仿）。

**制法**　化合物（I）用三乙基硼和硼氢化钠在甲醇中还原，生成物再水解，即得阿托他汀钠。酸化可得阿托他汀。而阿托他汀在甲苯中，用丁-斯达克肼（Dean-Stark trap）回流 20min，生成阿托他汀内酯。




**用途**　降血脂药。能抑制 HMG-CoA 还原酶的活性，从而使胆固醇合成减少。

**生产厂家**　辉瑞公司和 Parke-Davis 公司共同推出，1997 年 2 月上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 897；[2] Roth B D. [*R*-（*R***R**）]-2-（4-Fluorophenyl）-

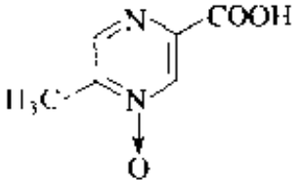
β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-[(phenylamino) carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid, its lactone form andd salts thereof. US 5273995, 1993-12-28; [3] Zlatko P. Process for the preparation of amorphous atorvastatin. WO 0142209, 2001-06-14; [4] Tully W. Afactory scale process for producing crystalline atorvastatin trihydrate hemicalcium salt. WO 0144180, 2001-06-21; [5] Sambasivan G, Sridharan M, Padudevastana S, et al. Synthesisof "*R*-(*R**, *R**)]-2-(4-fluorophenyl)-beta, delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino) carbonyl"-1*H*-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (atorvastatin). WO 0172706, 2001-10-4

## 08515　阿昔莫司　Acipimox　[51037-30-0]

**其它名称**　学名：5-甲基吡嗪-2-羧酸-4-氧化物；5-Methylpyrazine-2-carboxylic acid 4-oxide

别名：阿西莫司；K-9321；Olbemox；Olbetam

**结构式**

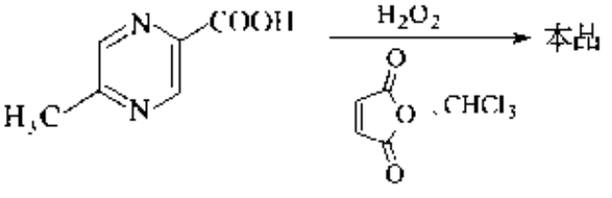


**分子式**　$C_6H_6N_2O_3$

**相对分子质量**　154.13

**性状**　从水结晶，熔点 177～180℃；急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：3500 口服。

**制法**　在冷却和搅拌下，往 78g 马来酸酐溶于 60ml 氯仿的溶液中，加入 40ml 30%的过氧化氢。2h后再加入 4.8g 的 5-甲基吡嗪-2-羧酸，在 0～5℃保持 2d。滤去马来酸。浓缩至剩微小体积，加入乙酸乙酯，过滤可得 1.1g 的阿西莫司，熔点 178～180℃。




**用途**　能抑制脂肪组织释放游离脂肪酸，减少血中极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白，从而使血中三酸甘油酯和胆固醇浓度下降，还可促进高密度脂蛋白增加。用于Ⅱ$_A$、Ⅱ$_B$、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ型高脂蛋白血症。

**生产厂家**　意大利 Farmitalia Carol Erba S.P.A. 公司开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 113; [2] Ambrogi V, Logemann W, Parenti M A, et al. Pyrazine 4-oxide derivatives and process for their preparation. US 4002750, 1977-01-11; [3] Ambrogi V, Logemann W, Parenti M A, et al. Pyrazine 4-oxide derivatives and process for their preparation. US 4051245, 1977-09-27

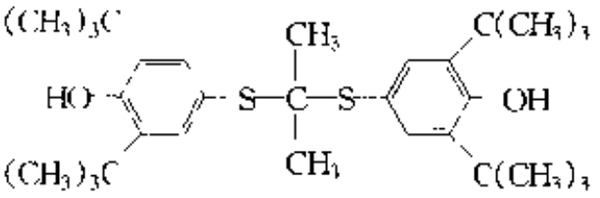
## 08516　普罗布考　Probucol　[23288-49-5]

**其它名称**　学名：4,4′-[(1-甲基亚乙基)二硫]双[2,6-二(1,1-二甲基乙基)基

酚];4,4′-[(1-Methylethylidene)bis(thio)]bis[2,6-dis(1,1-dimethylethyl)phenol]

别名：丙丁酚；Biphenabid；Bisbid；Bisphenabid；Lorelco；Lurselle；DH-581；Sinlestal

**结构式**

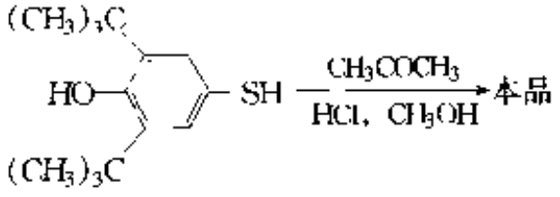


**分子式**　$C_{31}H_{48}O_2S_2$

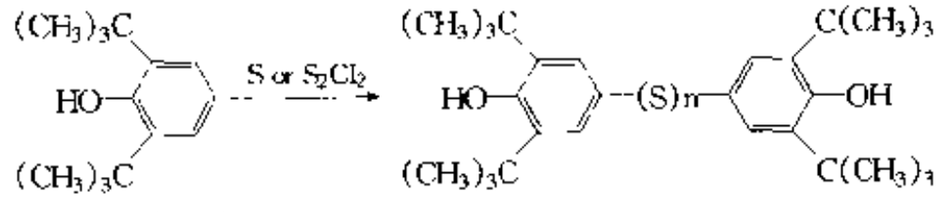
**相对分子质量**　516.85

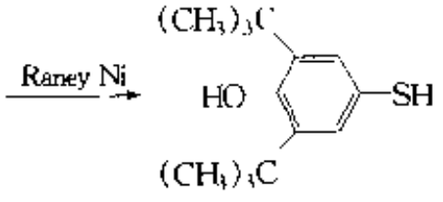
**性状**　从乙醇得白色结晶，熔点 124.5～126℃；从异丙醇得细微黄色的结晶，熔点 125～126.5℃。

**制法**　47.5g (0.2mol)2,6-二叔丁基-4-巯基苯酚溶于 50ml 甲醇，加热至 50℃，加入催化量的浓盐酸（1ml），然后加入 5.8g（0.1mol）丙酮。反应温度升至 60℃，并在 60～65℃反应 1.5h。冷却，用水和约 10ml 碳酸氢钠水溶液稀释，然后用乙醚萃取，浓缩萃取液，剩余物先后用乙醇和异丙醇重结晶，得普罗布考，熔点 125～126℃。

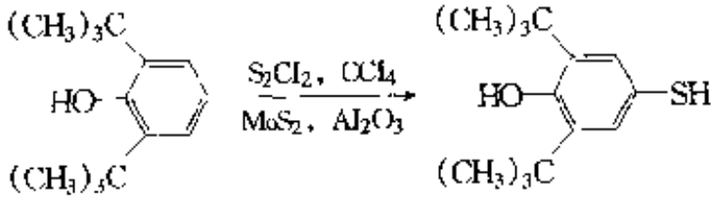


制备中所用的2,6-二叔丁基-4-巯基苯酚可以 2,6-二叔丁基苯酚为原料，经和硫磺或氯化硫反应，得到多硫化物后，再经还原而得。





也可由2,6-二叔丁基苯酚经如下反应直接得到2,6-二叔丁基-4-巯基苯酚。



**用途**　有降血浆胆固醇作用，但对极低密度脂蛋白无影响，亦无降甘油三酯作用。用于Ⅱα型高脂蛋白症，和降甘油三酯作用的降血脂药合用，也可用于Ⅱb、Ⅲ和Ⅳ型高脂蛋白血症。

**生产厂家**　1977年在美国批准上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7935; [2] 刘秀杰，沈建民，王松青．普罗布考合成路线图解．中国医药工业杂志，1994，25(5)：234~235

## 第六节　周围血管扩张药

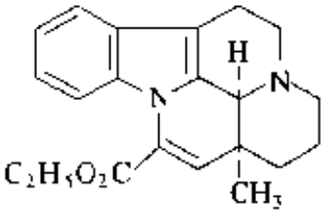
能引起血管扩张的药物有很多，如钙拮抗剂、二氢吡啶类药物等。一些抗心绞痛和抗高血压等心血管治疗药往往也有血管扩张的作用。

### 08606　长春西丁　Vinpocetine　[42971-09-5]

**其它名称**　学名：(3α,16α)-象牙烯宁-14-羧酸乙酯；(3α,16α)-Eburnamenine-14-carboxylic acid ethyl ester

别名：长春西汀；长春乙酯；长春酸乙酯；卡兰；阿普长春胺酸乙酯；脱水长春胺乙酯；康维脑；Cavinton；Ceratin；RGH-4405

**结构式**

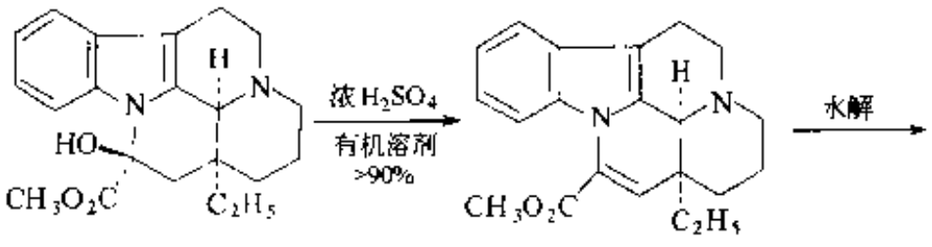


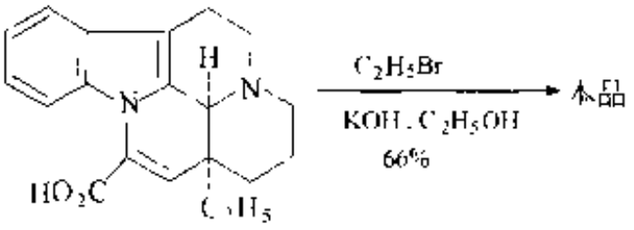
**分子式**　$C_{22}H_{26}N_2O_2$

**相对分子质量**　350.46

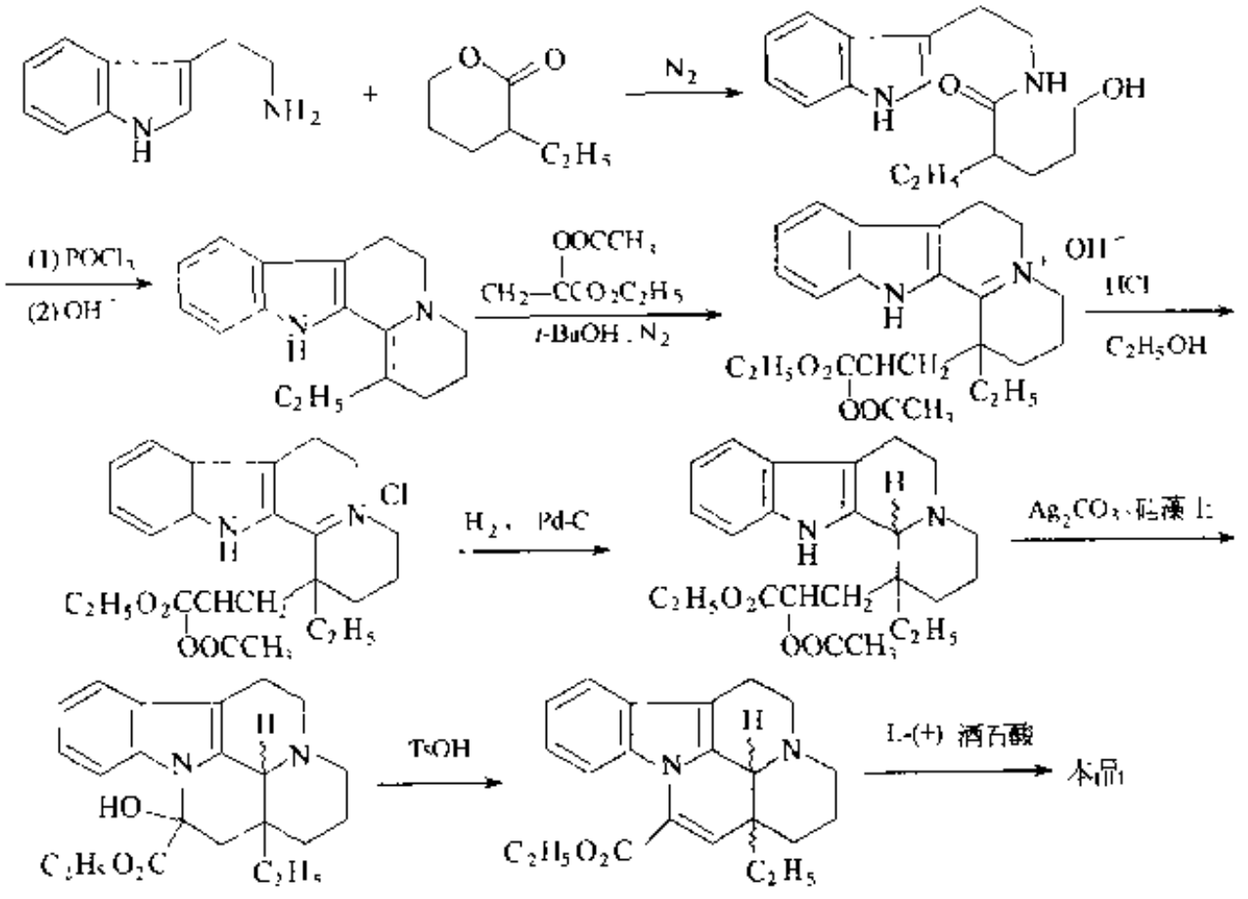
**性状**　白色晶状粉末，无臭无味。溶于氯仿或96%乙醇，几不溶于水。熔点147~153℃（分解）。$[\alpha]_D^{20}+114°$（$C=1$，吡啶）。UV最大吸收（96%乙醇）：229，275，315nm（ε28200，12000，7100）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：534，503 口服；240，133.8 腹腔注射；58.7，42.6 静脉注射。

**制法**　长春西汀可以从夹竹桃科植物小长春花（*Vinca minor*）中提取到的(+)-长春胺（Vincamine）为原料，经脱水为阿扑文卡明（Apovincamine），再水解得其酸（Apovincaminic acid）。该酸（1.0g，0.003mol）和0.17g氢氧化钾溶于80ml干燥乙醇，加入溴乙烷（0.4g，0.0036mol），回流3h。反应完毕后，冷却，蒸发至干。剩余物溶于500ml 2%的硫酸，并调pH值至8。用二氯甲烷提取，碳酸钾干燥，蒸发去绝大部分的二氯甲烷后，加入乙醇。在0℃放置过夜，过滤收集析出的结晶，用冷乙醇洗，干燥，得0.66g长春西汀。






也可从夹竹桃科植物柳叶小甘草的叶或长春花种子提取到的（－）-水甘草碱为原料，经多步合成制得。全合成法是以色胺为原料，经如下反应得到。




**用途**　从夹竹桃科植物提取的一种生物碱，为长春胺（Vincamine）的衍生物。选择性地抑制脑血管平滑肌钙离子依赖性磷酸二酯酶，使 cGMP 增加，脑血管扩张，继而增加脑血流量，改善脑循环，但对心脏血管和血压影响不大。起效快，耐受性好、不良反应小，用于头昏、头痛、记忆障碍、行动障碍、失语症、高血压性脑病等，还用于大脑血液循环障碍而引起的精神性或神经性症状。

**生产厂家**　1981 年在阿根廷首次上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10128;　[2] Loerincz C, Szasz K and Kisfaludy L. The synthesis of ethyl apovincaminate. Arzneimittel-Forsch, 1976, 26 (10): 1907

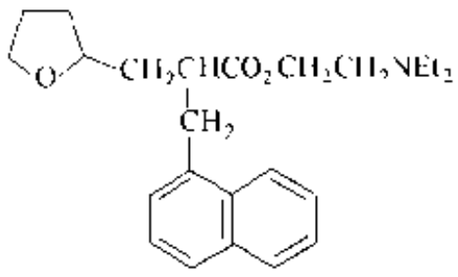
## 08607　萘呋胺　Naftidrofuryl　[31329-57-4]

**其它名称**　学名：3-(1-萘基)-2-四氢糠基丙酸 2-二乙氨基乙酯；3-(1-Naphthyl)-2-

tetrahydrofurfurylpropionic acid 2-(diethylamino)ethyl ester

别名：萘呋胺酯；Nafronyl；Butyrate；Dubimax；Gevatran；Tridus；EU-1806；LS-121；Citoxid；Di-Actane；Dusodril；Praxilene

**结构式**



**分子式**　$C_{24}H_{33}NO_3$

**相对分子质量**　383.53

**性状**　沸点 190℃ / 66.7Pa。$d_4^{31}$ 1.0465。$n_D^{29}$ 1.5513。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：365 口服。

草酸萘呋胺（Naftidrofuryl Oxalate）：$C_{24}H_{33}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$。[3200-06-4]。从乙酸乙酯结晶、熔点 110～111℃　略有吸湿性。溶于水。

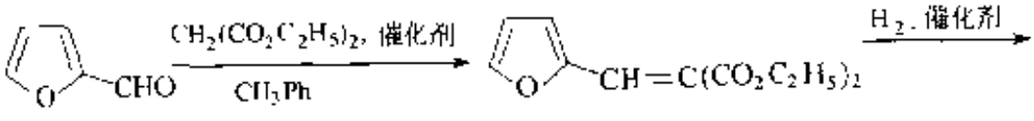
**制法**　糠醛和丙二酸二乙酯溶于甲苯，搅拌下加入适量催化剂，回流脱水。反应液水洗，浓缩减压蒸馏，得化合物（Ⅰ），收率 90%～95%（以丙二酸二乙酯计）。

化合物（Ⅰ）和催化剂（Pd/C 或 Raney Ni），在 80～100℃ 和 1.5～4.5MPa 氢压下氢化。降温，滤除催化剂，浓缩，得化合物（Ⅱ），产率 90%～95%。

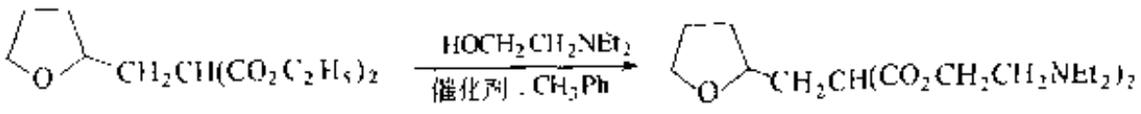
化合物（Ⅱ）和二乙氨基乙醇溶于甲苯，加入适量催化剂（如氢化钠、乙醇钠、钠或锂等碱金属化合物），反应一定时间后，减压蒸出甲苯和过量的二乙氨基乙醇，用碱水洗，得化合物（Ⅲ），收率 85%～90%。

化合物（Ⅲ）溶于二甲基甲酰胺，剧烈搅拌下缓慢加入氢化钠，再 30℃ 下滴加氯甲苯萘，55～60℃ 保温，除去二甲基甲酰胺，碱水洗，得化合物（Ⅳ），产率 75%。

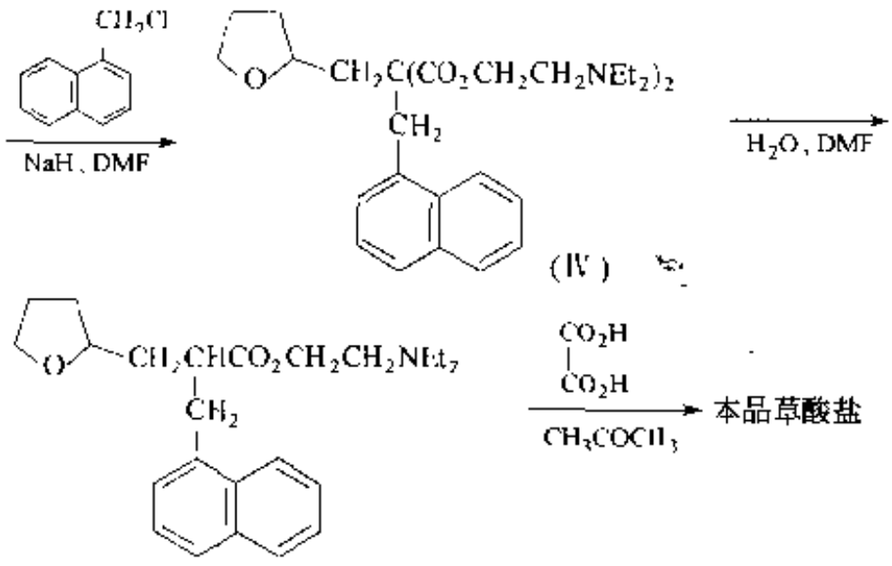
化合物（Ⅳ）溶于二甲基甲酰胺，加入水回流。蒸出二甲基甲酰胺，收集 198～200℃ /93.31Pa 的馏分，得萘呋胺，产率约 85%，纯度 90%。往萘呋胺的丙酮溶液中，滴加草酸水合物的丙酮溶液，加热至沸，置于冰箱。滤集沉淀，干燥，用乙醇-乙酸乙酯重结晶，得草酸萘呋胺，熔点 109～110℃。



（Ⅰ）



（Ⅱ）　　（Ⅲ）




**用途**　周围血管扩张药。

**生产厂家**　我国于 1995 年开始进口。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6440；[2] 周智明．萘呋胺酯的新法合成．中国药物化学杂志，1997，7 (3)：205～207

# 第九章　拟胆碱药和抗胆碱药

拟胆碱药是一类具有和乙酰胆碱相似作用的药物。其主要用途有下列4个方面：(1) 利用抑制心血管的作用，治疗痉挛性血管病（如雷诺氏症）和阵发性心动过速；(2) 利用收缩平滑肌的作用，用于手术后腹胀气和尿潴留；(3) 利用收缩瞳孔括约肌和睫状肌的作用，降低眼内压以治疗青光眼；(4) 利用对横纹肌的兴奋作用，以治疗重症肌无力。

拟胆碱药按作用原理可分为直接作用于胆碱受体的拟胆碱药、抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复能药等。直接作用于胆碱受体的拟胆碱药又可分为2类：(1) 完全拟胆碱药。这类药物既作用于M-胆碱受体，也作用于N-胆碱受体。(2) 毒蕈碱样作用拟胆碱药。这类药物只有乙酰胆碱的M-样作用，没有或几乎没有N-样作用。

抗胆碱酯酶药，也称胆碱酯酶抑制剂，能阻滞乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解，使在神经末梢释放的乙酰胆碱积聚，从而增强并延长乙酰胆碱的生理作用。胆碱酯酶复能药能使被有机磷等酰化的胆碱酯酶恢复活性，因而可以解救有机磷农药的中毒，常用的如碘解磷定。

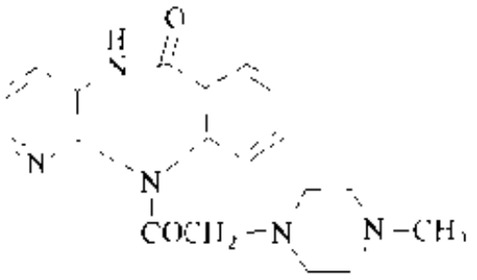
抗胆碱药可分为3类：(1) 阻断运动神经的神经肌肉接头处的箭毒样药物，如肌肉松弛药，用作麻醉辅助药；(2) 阻断交感和副交感神经节的神经节阻断药，临床主要用于治疗高血压，由于副作用严重，趋于淘汰；(3) 指抗毒蕈碱的抗副交感神经药，也称副交感神经阻断药、M-胆碱受体阻断药。其主要作用是作为解痉药和减少胃液分泌的抗溃疡药。这些药可从一些茄科植物提取得到或合成得到。合成的抗胆碱药可分为二苯乙酸酯类和叔胺类等。

## 09009　哌仑西平　Pirenzepine　[28797-61-7]

**其它名称**　学名：5,11-二氢-11-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]-6*H*-吡啶并[2,3-*b*][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮；5,11-Dihydro-11-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-6*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazepin-6-one

别名：哌吡䓬酮；哌吡氮平；胃疾平；吡疡平；LS-519；LS-519-C12；Duogastral；Durapirenz；Gasteril；Gastrozepin；Leblon；Maghen；Renzepin；Tabe；Ulcuforton；Ulcosan

**结构式**



**分子式**　$C_{19}H_{21}N_5O_2$

**相对分子质量**　351.41

**性状**　二盐酸哌仑西平（Pirenzepine Dihydrochloride）：$C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 2HCl$。[29868-97-1]。白色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于乙醇、甲酸或水，微溶于甲醇，几不溶于乙醚。熔点240～243℃。急性毒性$LD_{50}$小鼠（mg/kg）：3000口服，109静脉注射。

**制法**　以3-氨基吡啶为原料，在80℃氯化生成3-氨基-2-氯吡啶（Ⅰ）

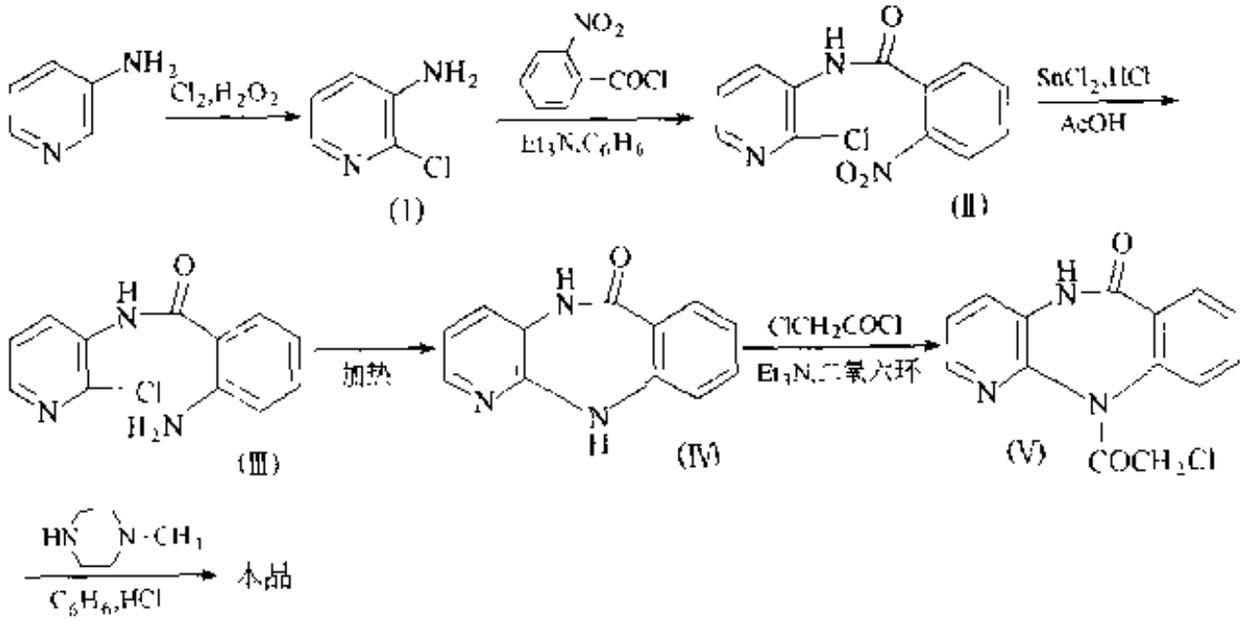
3.86g化合物（Ⅰ）和三乙胺溶于苯，在搅拌下缓慢滴加5.85g邻硝基苯甲酰氯的苯溶液，经回流反应后，过滤。滤液浓缩，即得6.17g酰化产物（Ⅱ）的粗品，收率95%。

5.0g化合物（Ⅱ）溶于27ml乙酸，缓慢加入含过量氯化亚锡的浓盐酸溶液。加热反应后，冷却，用氢氧化钠处理，得4.1g还原产物（Ⅲ），收率92%，也可用催化氢化来还原。

8.0g化合物（Ⅲ），在200℃下搅拌，待环合反应完全后，冷却，用醇处理得4.1g环合产物（Ⅳ），收率60%

3.17g化合物(Ⅳ)溶于二氧六环,同时滴加3.4ml三乙胺和1.9ml氯乙酰氯，再回流8h，过滤,滤液浓缩,所得粗品重结晶,得3.58g化合物(Ⅴ),收率83%。

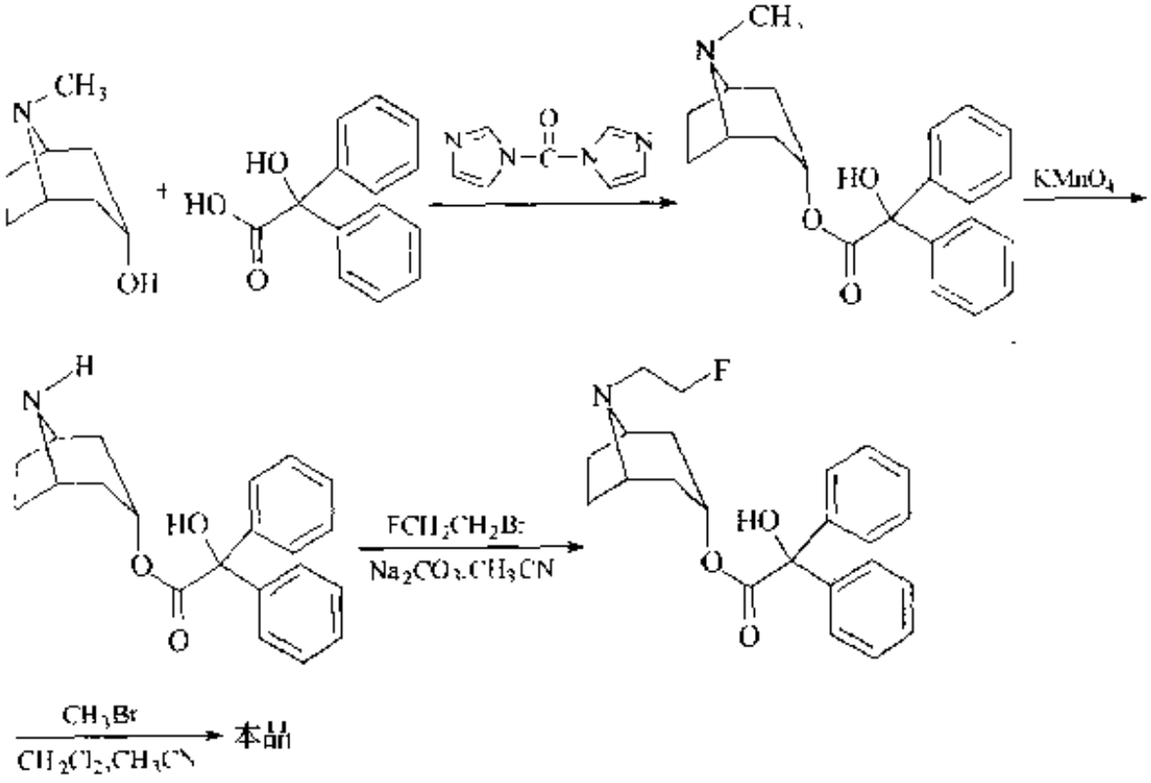
3.01g化合物（Ⅴ）和8.2ml N-甲基哌嗪溶于60ml苯，回流18h。蒸出苯，残液用盐酸处理，得3.29g二盐酸哌仑西平粗品，收率74%。



羟基二苯乙酸托品酯经高锰酸钾氧化去甲基化，得到羟基二苯乙酸去甲托品酯。

146.0g（0.434mol）羟基二苯乙酸去甲托品酯、60.6g（0.477mol）2-溴氟乙烷和101.1g（0.954mol）碳酸钠在1 200ml乙腈中，回流搅拌10h。蒸去乙腈，剩余物溶于水和二氯甲烷。分出的碱性水溶液用二氯甲烷重复提取。二氯甲烷层合并，无水硫酸钠干燥。过滤，按常法通氯化氢可得166.3g羟基二苯乙酸*N*-*β*-氟乙基去甲托品酯盐酸盐．收率91.5%，甲醇-乙醚重结晶得白色结晶，熔点209℃（分解）.

109.9g（0.287mol）羟基二苯乙酸*N*-*β*-氟乙基去甲托品酯（按常法从其盐酸盐得到）溶于450ml无水二氯甲烷和300ml无水乙腈的混合液中，加入136.1g（1.433mol）溴甲烷，在室温季铵化。3天后，过滤收集结晶，用丙酮洗，于1.6kPa真空和50℃干燥，得129.8g白色结晶的氟托溴铵，收率94.7%。以乙腈重结晶：熔点192～193℃（分解）；以乙醇-丙酮重结晶：熔点198～199℃（分解）。




**用途**　阿托品衍生物，为副交感神经阻断剂。主要作用是抗乙酰胆碱，也有抗组胺作用。用于支气管闭塞、鼻炎。

**生产厂家**　SS Pharma公司开发，1988年上市。

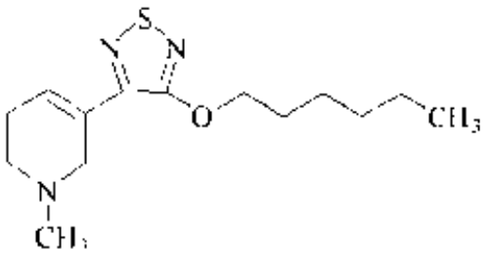
**参考资料**　[1] Banholzer R, Pook K-H and Stiasni M. Synthesis of the bronchospasmolytic agent flutropium bromide and of some homologous and configuration isomeric compounds. Arzneimittel-Forsch, 1986, 36(8): 1161～1165; [2] Merck Index 12th: 4248; [3] Banholzer R, Bauer R,

## 09012　呫诺美林　Xanomeline　[131986-45-3]

**其它名称**　学名：3-[4-(己基氧)-1,2,5-噻二唑-3-基]-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶；3-[4-(Hexy loxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridine

别名：噻诺美林；LY-246708；NNC-11-0232；Lorneron；Memcor

**结构式**



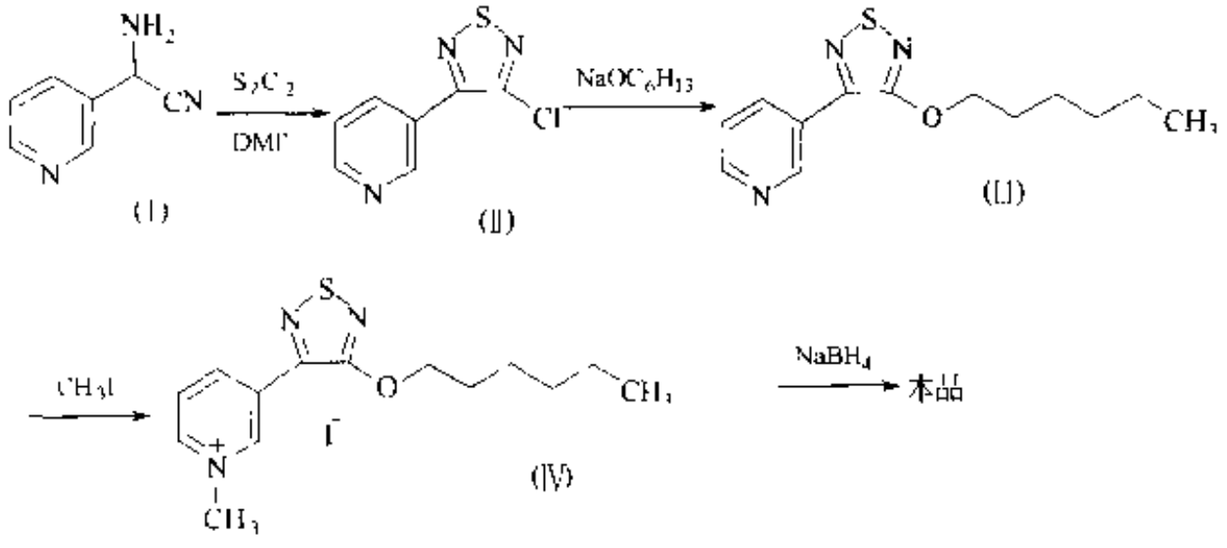
**分子式**　$C_{14}H_{23}N_3OS$

**相对分子质量**　281.42

**性状**　草酸呫诺美林（Xanomeline Oxalate）：$C_{14}H_{23}N_3OS\cdot C_2H_2O_4$。[141064-23-5]，从丙酮结晶，熔点 148℃。

(－)-L-酒石酸呫诺美林（Xanomeline Tartrate）：$C_{14}H_{23}N_3OS\cdot C_4H_6O_6$。[152854-19-8]，从 2-丙醇结晶，熔点 95.5℃。

**制法**　$S_2Cl_2$ 溶于二甲基甲酰胺，加入 α-氨基-α-3-吡啶基乙腈，反应得到化合物（Ⅱ），和己醇钠反应得到化合物（Ⅲ），再和碘甲烷作用形成吡啶鎓（Ⅳ），最后用硼氢化钠还原，得到产物。




**用途**　拟胆碱药物，为选择性的毒蕈碱的 M-1 受体激动剂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10190; [2] Sauerberg P and Olesen R H. Piperidine compounds and their preparation anc use. EP 384288, 1990-08-29; [3] Osborne L M, Shipley L A, Treppendahl S, et al. Heterocyclic chemistry. WO 9429303, 1994-12-22; [4] Sauerberg P and Olesen R H. Piperidine compounds and their preparation and use. US 5043345, 1991-08-27

# 第十章　抗组胺药

抗组胺药按其作用的受体不同，可分为组胺 $H_1$ 受体拮抗剂和组胺 $H_2$ 受体拮抗剂。

## 第一节　组胺 $H_1$ 受体拮抗剂

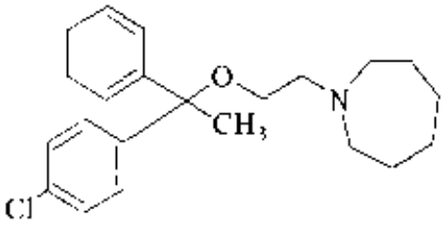
组胺 $H_1$ 受体拮抗剂，有抑制组胺对支气管和肠道平滑肌的收缩作用，常用于产生的一些变态性或过敏性反应，如枯草热、瘙痒、接触性皮炎、过敏性哮喘和休克等。按化学结构分类，组胺 $H_1$ 受体拮抗剂可分为：（1）乙二胺类，如曲吡那敏；（2）氨基烷基醚类，如盐酸苯海拉明；（3）丙胺类，如扑尔敏；（4）三环类，如盐酸异丙嗪。

### 10109　司他斯汀　Setastine　[64294-95-7]

**其它名称**　学名：1-[2-[1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基]六氢-1*H*-吖庚因；1-[2-[1-(4-Chlorophenyl)-1-phenylethoxy]ethyl]hexahydro-1*H*-azepine

别名：塞他司汀；EGIS-2062；EGYT-2062；Loderix

**结构式**

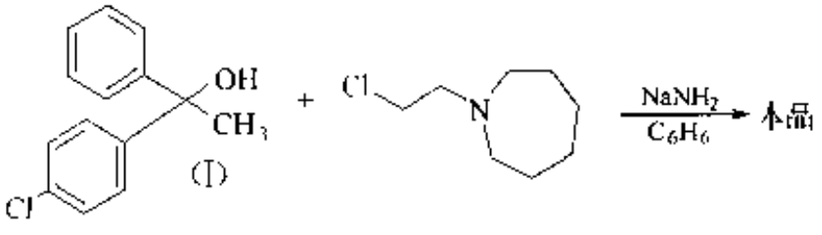


**分子式**　$C_{22}H_{28}ClNO$

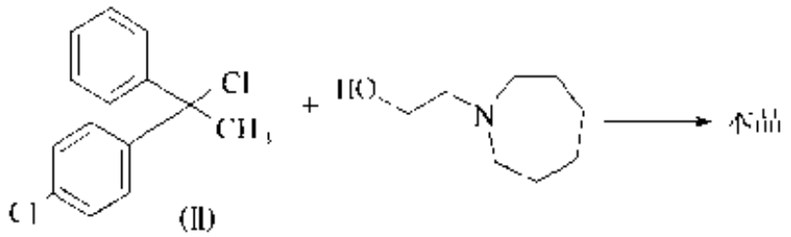
**相对分子质量**　357.92

**性状**　盐酸司他斯汀（Setastine Hydrochloride）：$C_{22}H_{28}ClNO \cdot HCl$。[59767-13-4]。结晶，熔点 170～171℃。

**制法**　方法 1：化合物（Ⅰ）溶于苯中，加入氨基钠反应后，再加入 *N*-（2-氯乙基）吖庚因，得到司他斯汀。

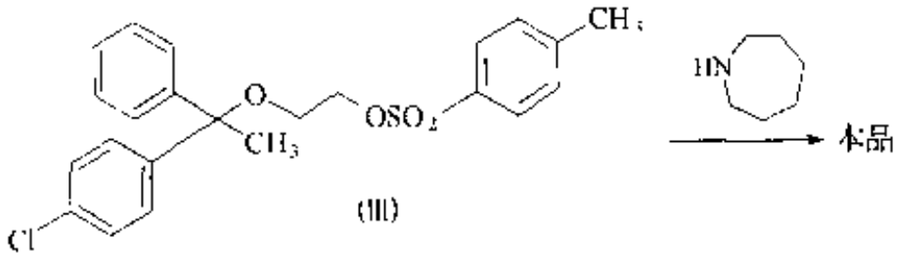


方法 2：由化合物（Ⅱ）和 *N*-（2-羟基乙基）吖庚因反应，可得司他斯汀。



(Ⅱ)

方法 3：由化合物（Ⅲ）和吖庚因反应，得司他斯汀。



(Ⅲ)

**用途**　$H_1$ 受体拮抗剂。用于过敏性鼻炎、荨麻疹、过敏性皮炎。

**生产厂家**　匈牙利 Egis 公司开发，1987 年上市。

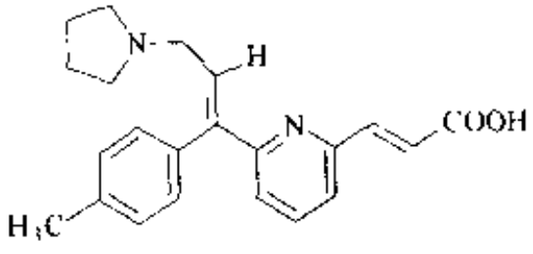
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:8619；[2] Beck I, Rakoczi J, Bolla K, et al. Benzhydryloxyalkylamnderivate, solche enthaltende Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung derselben DE 2528194, 1976-02-19

## 10110　阿伐斯汀　Acrivastine　[87848-99-5]

**其它名称**　学名：(*E*,*E*)-3-[6-[1-(对甲苯基)-3-吡咯烷-1-基-1-丙烯基]-2-吡啶基]丙烯酸；(*E*,*E*)-3-[6-[1-(4-Methylphenyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-2-pyridinyl]-2-propenoic acid

别名：阿伐司汀；BW-270C；BW-825C；BW-A825C

**结构式**



**分子式**　$C_{22}H_{24}N_2O_2$

**相对分子质量**　348.44

**性状**　从异丙醇结晶，熔点 222℃（分解）。

**制法**　从 2,6-二溴吡啶、4-甲基苯甲腈、$EtO_2CH_2P(O)(OEt)_2$ 和(2-吡咯烷基乙基)三苯基膦溴化物，经五步反应得到。

**用途**　竞争性 $H_1$ 受体拮抗剂。用于过敏性鼻炎、花粉病、慢性原发性荨麻疹、皮肤划痕症、拟副交感神经性荨麻疹、特异性风冷型荨麻疹等。

**生产厂家**　Wellcome 公司开发，1988 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:129；[2] Coker G G and Findlay J W A. Aromatic com-

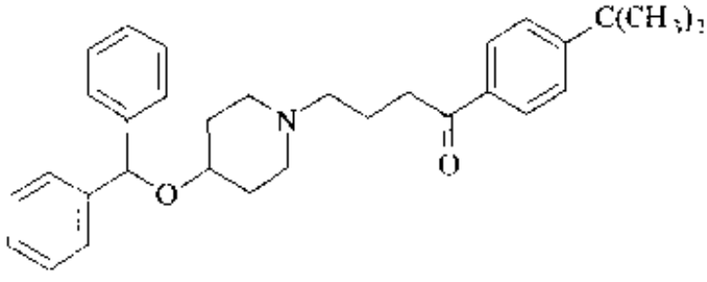
poungds. EP 249950, 1987-12-23; [3] Findlay J W A and Coker G G 3-[6-[3 Pyrrolidino-1-(4-tolyl) prop-1-enyl]-2-pyridyl] acrylic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof. US 4501893, 1985-02-26

## 10111　依巴斯汀　Ebastine　[90729-43-4]

**其它名称**　学名：1-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-4-[4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶基]-1-丁酮；1-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethoxy)-1-piperidinyl]-1-butanone

别名：LAS-W-090；Bastel；Ebastel

**结构式**

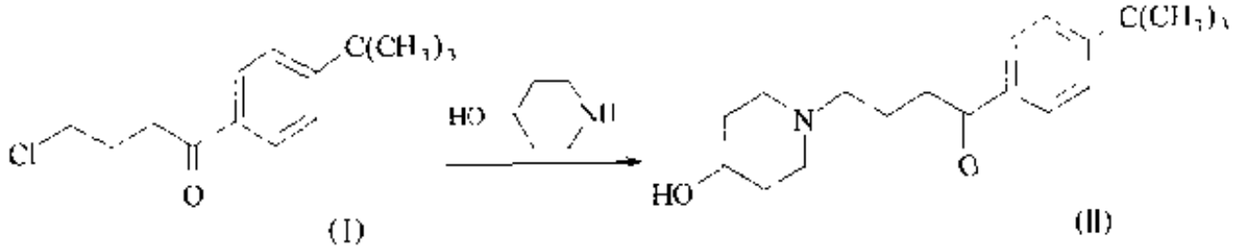


**分子式**　$C_{32}H_{39}NO_2$

**相对分子质量**　469.67

**性状**　富马酸依巴斯汀（Ebastine Fumarate）：$C_{32}H_{39}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$。从乙醇结晶，熔点 197～198℃。急性毒性 $LD_{50}$ 啮齿动物（mg/kg）：500 腹腔注射；＞4000 口服。

**制法**　用化合物（Ⅰ）对 4-哌啶醇进行烷基化，得化合物（Ⅱ）。再用二苯甲基溴进行烷基化，即得依巴斯汀。



(Ⅰ)　(Ⅱ)

$\xrightarrow{Ph_2CHBr}$ 本品

**用途**　其抗组胺活性在低浓度时有竞争性，高浓度时是非竞争性的。用于变应性疾病，包括儿童变应性鼻炎、成人的终年鼻炎、季节性鼻炎、枯草热和慢性荨麻疹等。

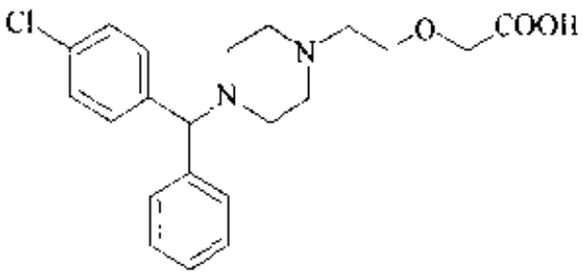
**生产厂家**　Almirall 公司开发，1990 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:3534; [2] Soto J M P, Noverola A V, Maun J M, et al. Piperidine derivatives. US 4550116, 1985-10-29

## 10112　左卡巴斯汀　Levocabastine　[79516-68-0]

**其它名称**　学名：[3*S*-[1(*cis*),3α,4β]]-1-[4-氰基-4-(4-氟苯基)环己基]-3-甲基-

**结构式**



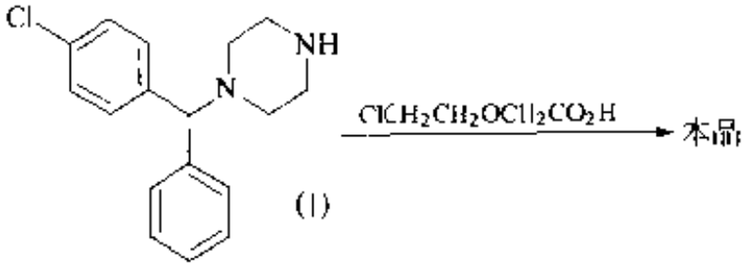
**分子式**　$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$

**相对分子质量**　388.89

**性状**　从乙醇结晶，熔点 110～115℃。

二盐酸西替利嗪（Cetirizine Dihydrochloride）：$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$。[83881-52-1]。从异丙醇结晶，熔点 225℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）和2-(2-氯乙氧基)乙酸反应，得到西替利嗪。




**用途**　抗变态反应药，有长效的选择性和强的 $H_1$ 受体活性，而无镇静副作用。用于呼吸系统、皮肤和眼的过敏性疾病，包括慢性特发性荨麻疹、常年性变应性鼻炎、枯草热、轻微的镇静作用或口腔黏膜干燥等。

**生产厂家**　比利时联合化学公司开发，1987 年上市。江苏苏州东瑞制药有限公司，江苏扬子江制药厂。

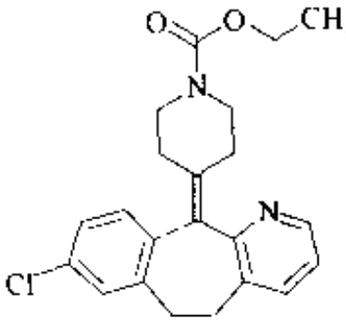
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:2063; [2] Baltes E, Lannoy J de and Rodriguez L. 2-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic acids and their amides. US 4525358, 1985-06-25

## 10114　氯雷他定　Loratadine　[79794-75-5]

**其它名称**　学名：4-(8-氯-5,6-二氢-11*H*-苯并[5.6]环庚并[1,2-*b*]吡啶-11-亚基)-1-哌啶羧酸乙酯；4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylic acid ethyl ester

别名：Sch-29851；Claritin；Clarityn；Lisino

**结构式**

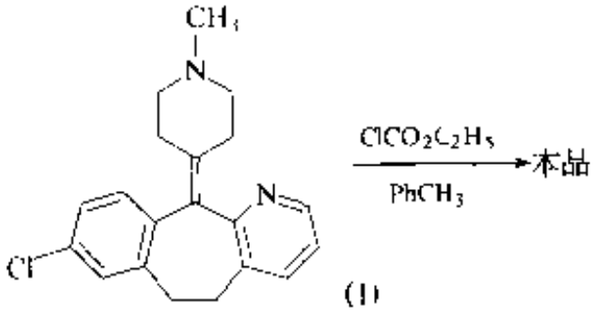


**分子式**　$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

**相对分子质量**　382.89

**性状**　从乙腈结晶，熔点 134～136℃。

**制法**　将化合物(Ⅰ)(0.05mol)溶于甲苯(450ml)，滴加氯甲酸乙酯(0.15mol)。加毕，在蒸汽浴上加热2h，然后室温搅拌过夜。加入800ml水。分出苯层，水洗，干燥　减压浓缩得油状物，用石油醚浸渍后，用乙腈重结晶，即得氯雷他定，收率64%。




(Ⅰ)

**用途**　抗组胺药物，对外周神经$H_1$受体有高度的选择性，作用强，时间长。用于变态性关节炎、过敏性鼻炎。

**生产厂家**　S-Plogh公司开发，1988年上市。

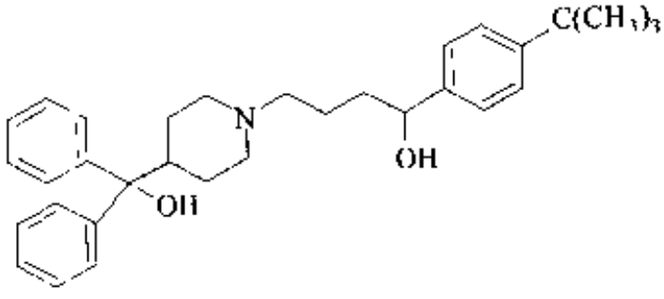
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:5608; [2] Stampa A, Camps P, Rodriguez G, et al. Process for the preparation of loratadine. US 6084100, 2000-07-04

## 10115　特非那定　Terfenadine　[50679-08-8]

**其它名称**　学名：α-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶丁醇；α-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinebutanol

别名：叔哌丁醇；MDL-9918; Allerplus; Cyater; Nebralin; Seldane; Teldane; Teldanex; Terdin; Terfex; Ternadin; Triludan

**结构式**



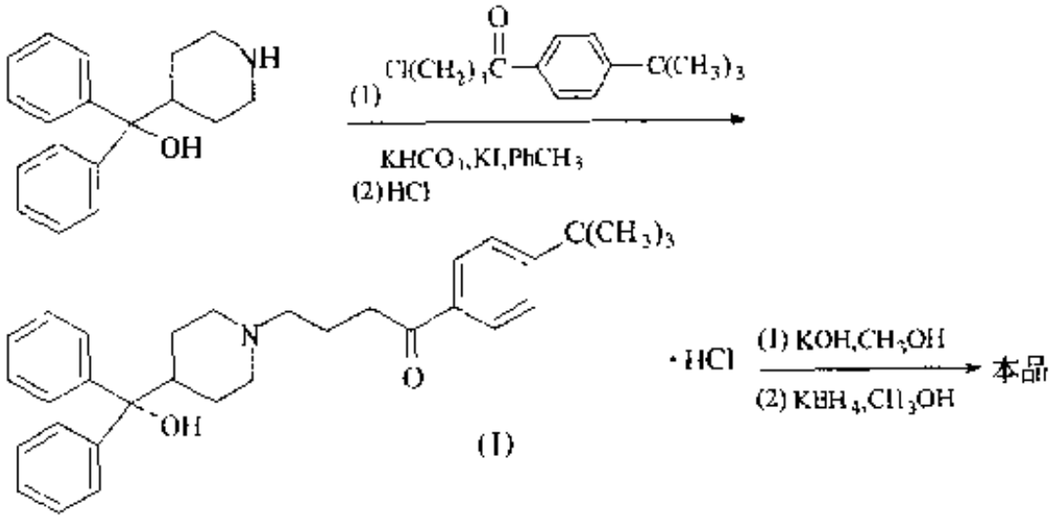

**分子式**　$C_{32}H_{41}NO_2$

**相对分子质量**　471.68

**性状**　从丙酮结晶，熔点146.5～148.5℃；可有三种晶形：熔点149～152℃，熔点146～148℃，熔点142～144℃。30℃时的溶解度(g/100ml)：水0.001，乙醇3.780，甲醇3.750，己烷0.034，0.1mol/L盐酸0.012，0.1mol/L柠檬酸0.110，0.1mol/L酒石酸0.045。UV最大吸收(甲醇)：260nm(A 660.4)；(乙醇)：260nm(A 671.4)；(二氯甲烷)：260nm(A 762.2)。急性毒性$LD_{50}$大鼠，小鼠，豚鼠(mg/kg)：全部>2000口服。

**制法**　α,α-二苯基-4-哌啶基甲醇（107g，0.4mol）（其制备参见 McCarty F J，et al. J Org Chem，1961，26：4084）、1-[4-(1,1-二甲基乙基）苯基]-4-氯-1-丁酮（105g，0.44mol）（其制备参见 Van de Westerign C，et al. Ind chim belge，1960，25：1073；CA 55：6428b. 1961）、碳酸氢钾（70g，0.7mol）和 0.1g 碘化钾在 600ml 甲苯中，搅拌回流 60h。反应液乘热过滤，滤液冷却后和过量的氯化氢乙醚溶液作用。过滤收集产生的沉淀，用甲醇-异丙醇（5:12）重结晶，得 78.4g 化合物（Ⅰ），收率 24%。

化合物（Ⅰ）（60g，0.12mol）溶于 1.2 L 甲醇，加入氢氧化钾的甲醇溶液至反应液呈碱性，然后冷至 0℃，在搅拌下分批加入硼氢化钾（5g，0.132mol）。移去冷却，搅拌 1h。在蒸汽浴上减压浓缩，得到固体剩余物。该固体用水洗后，以丙酮重结晶 2 次，得 34.4g 特非那定，收率 61.5%。




**用途**　新型抗组胺药，有特异的外周 $H_1$ 受体拮抗作用，且没有抗 5-羟色胺、抗胆碱能和抗肾上腺素能的作用。适用于季节性过敏性鼻炎（花粉症）、常年性过敏鼻炎、急慢性荨麻疹等的治疗。

**生产厂家**　1985 年美国 FDA 批准。

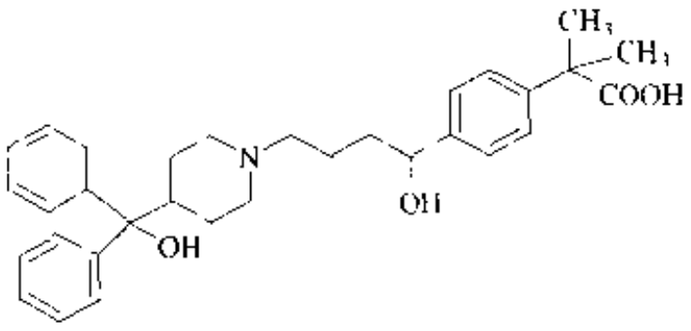
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9307；[2] Carr A A and Meyer D R. Synthesis of Terfenadine. Arzneimittel-Forsch，1982，32 (9)：1157～1159

## 10116　芬非那定　Fexofenadine　[83799-24-0]

**其它名称**　学名：α,α-二甲基-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]丁基]苯乙酸；α,α-Dimethyl-4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]butyl]benzeneacetic acid

别名：Carboxyterfenadine；Terfenadine Carboxylate；MDL-16455；Allegra

**结构式**



**分子式**　$C_{32}H_{39}NO_4$

**相对分子质量**　501.67

**性状**　从甲醇得白色结晶，熔点 142～143℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）（20.0g，0.093mol）溶于 240ml 甲醇，在搅拌下滴加三甲基氯化硅（26.0ml，0.205mol），在室温和氮气保护下搅拌 15h。减压浓缩，得 21.4g 微黄色油状物的化合物（Ⅱ），收率 100%，直接用于下步反应。

化合物（Ⅱ）（21.3g，93.0mmol）溶于 100ml 干燥四氢呋喃，在搅拌下，将其加到氢化钠（8.37g，80%悬浮液，0.279mol）在 350ml 干燥四氢呋喃的溶液。再滴加碘甲烷（13.9ml，0.223mol），加毕在室温和氮气保护下搅拌 15h，加入 10g Florisil，过滤。滤液减压浓缩，剩下的黄色固体用戊烷（3×250ml）提取，提取液减压浓缩，残液用硅胶层析，己烷-乙酸乙酯（10∶1 至 8∶1）洗脱，得 16.9g 化合物（Ⅲ），收率 71%。

化合物（Ⅲ）（933mg，3.63mmol）和 3-丁炔-1-醇（550μl，7.27mmol）溶于 15ml 三乙胺，在搅拌下依次加入四（三苯膦）络钯（166mg，0.144mmol）和溴化铜（62mg，0.43mmol），在氮气下回流 3.5h。冷却，减压浓缩，残物用 100ml 乙醚提取。提取液用饱和氯化铵水溶液（2×125ml）洗，无水硫酸镁干燥，减压浓缩。残液用硅胶层析，己烷-乙酸乙酯（2∶1）洗脱，得 866mg 化合物（Ⅳ），收率 97%。

化合物（Ⅳ）（520mg，2.11mmol）溶于 6.5ml 干燥二氯甲烷和 1.48ml 吡啶，加入甲磺酰氯（326ml，4.22mmol），在氮气气氛中搅拌 20h。加入 100ml 二氯甲烷，依次用 1%硫酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗，洗液再用二氯甲烷提取。有机相合并，无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂，得 684mg 化合物（Ⅴ），收率 100%。

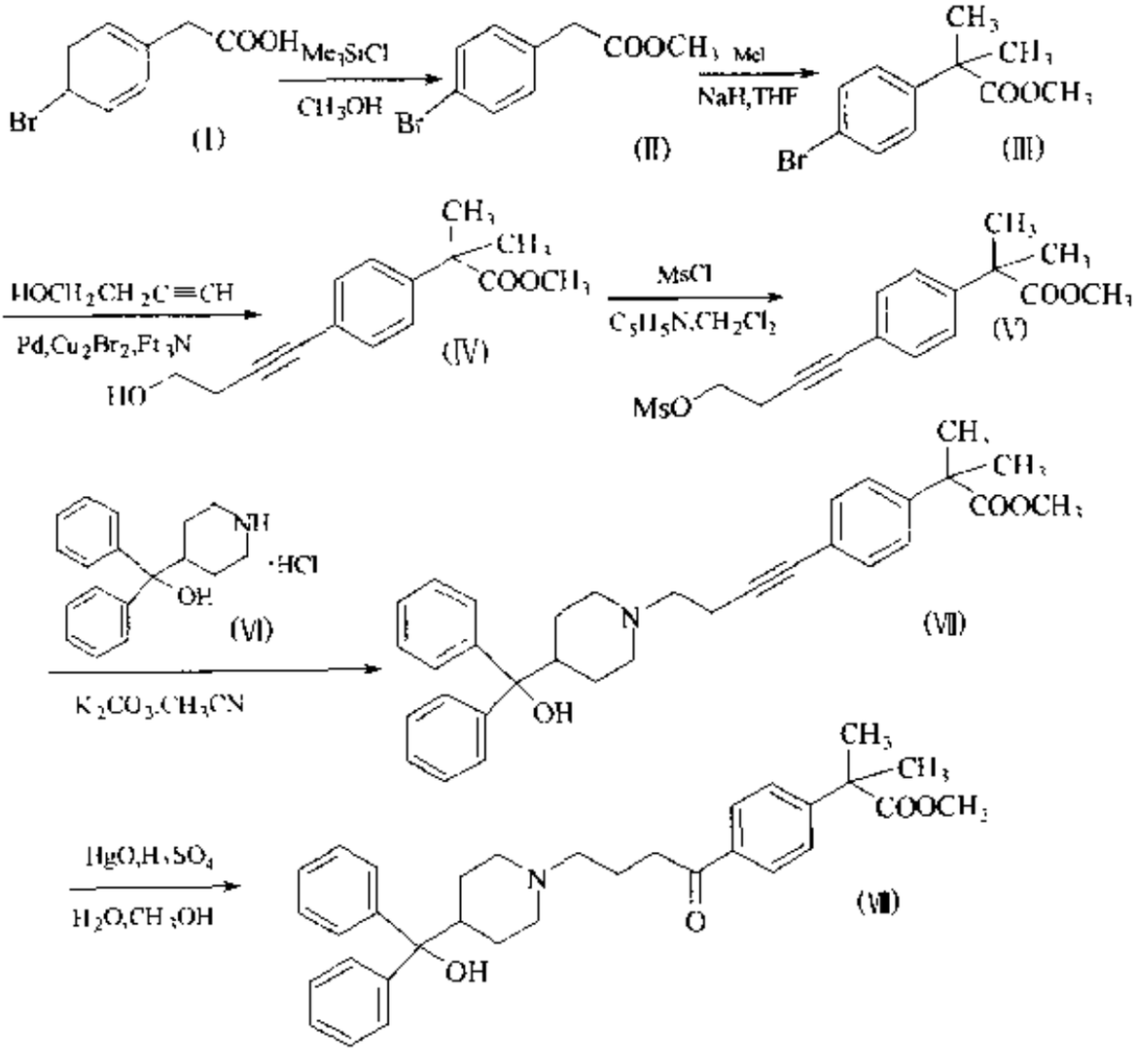
化合物（Ⅴ）（625mg，1.93mmol）、化合物（Ⅵ）（644mg，2.12mmol）和 800mg 碳酸钾溶于 10ml 干燥乙腈，在氮气下回流 12h。冷却，过滤，固体用二氯甲烷反复洗涤。滤液减压浓缩，残物用硅胶层析，己烷－乙酸乙酯（2∶1）洗脱，得 750mg 无定形白色固体的化合物（Ⅶ），收率 75%。

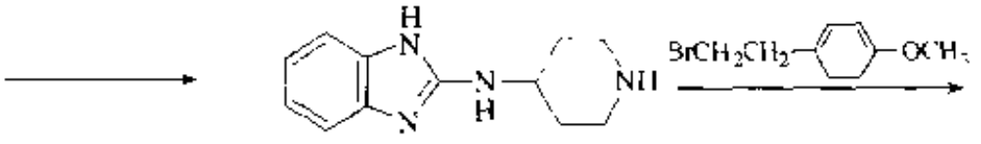
化合物（Ⅶ）（583mg，1.18mmol）溶于 2ml 甲醇，加入氧化汞的硫酸溶液（10ml 含 75mg 氧化汞的溶液和 12ml 4% *W*/*V* 硫酸的混合液），在 55℃下加热

3h。加入 50ml 饱和碳酸氢钠溶液，再用二氯甲烷（4×50ml）提取。提取液用饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残物用硅胶层析，先用 1:2 至 3:1 的乙酸乙酯-己烷，再用 15:1 的二氯甲烷-甲醇洗脱，得 456mg 化合物（Ⅷ），收率 75%。

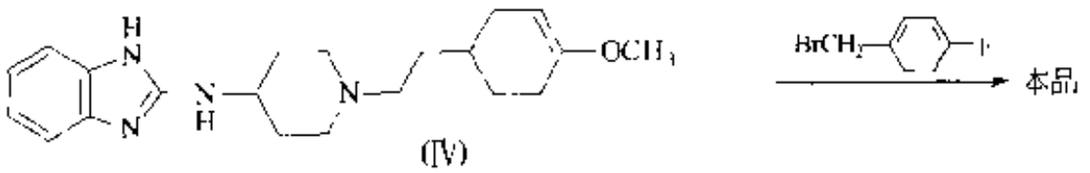
化合物（Ⅷ）（350mg，0.681mmol）溶于 5ml 甲醇，在搅拌下缓慢加入硼氢化钠（38mg，1.0mmol），在室温和氮气下搅拌 20h。加入 10ml 3% 硫酸水溶液，以破坏过量的硼氢化钠。然后加入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷（3×75ml）提取。提取液用饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残物用硅胶层析，以 1:5 的己烷-丙酮洗脱，得 342mg 白色固体的化合物（Ⅸ），收率 95%。

化合物（Ⅸ）（256mg，0.496mmol）溶于 3.0ml 乙醇，在搅拌下缓慢加入 3.0ml 1mol/L 氢氧化钾水溶液，加热至 80℃，并在此温度下搅拌 16h。冷却，小心加入 1mol/L 盐酸至 pH≈7.0，用超声波使固体分散，然后放置过夜。过滤收集固体，用甲醇重结晶，得 189mg 白色结晶的芬非那定，收率 76%，熔点 142～143℃。






(Ⅲ)




(Ⅳ)

**用途**　新 $H_1$ 组胺受体拮抗剂。可选择性作用于组胺 $H_1$ 受体，结合力强于常规抗组胺药，且持续时间长。适用于慢性荨麻疹、枯草热、季节性过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性哮喘等的治疗。

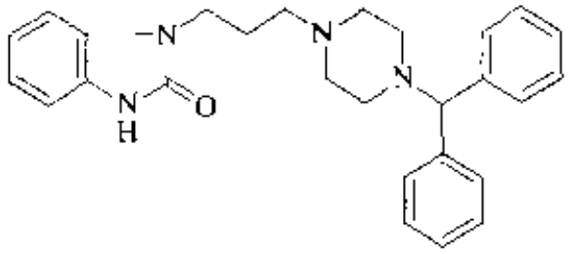
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:891; [2] Janssens F, Stokbroekx R, Torremans J, et al. *N*-Heterocyclyl-4-piperidinamines. US 4219559, 1980-08-26

## 10118　奥沙米特　Oxatomide　[60607-34-3]

**其它名称**　学名：1-[3-[4-(二苯甲基)-1-哌嗪基]丙基]-1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮；1-[3-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]propyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

别名：苯哌咪唑酮；苯咪唑嗪；R-35443；KW-4354；McN-JR-35443；Celtect；Cobiona；Cenacert；Dasten；Fensedyl；Oxatimide；Tinset；Truxa

**结构式**



**分子式**　$C_{27}H_{30}N_4O$

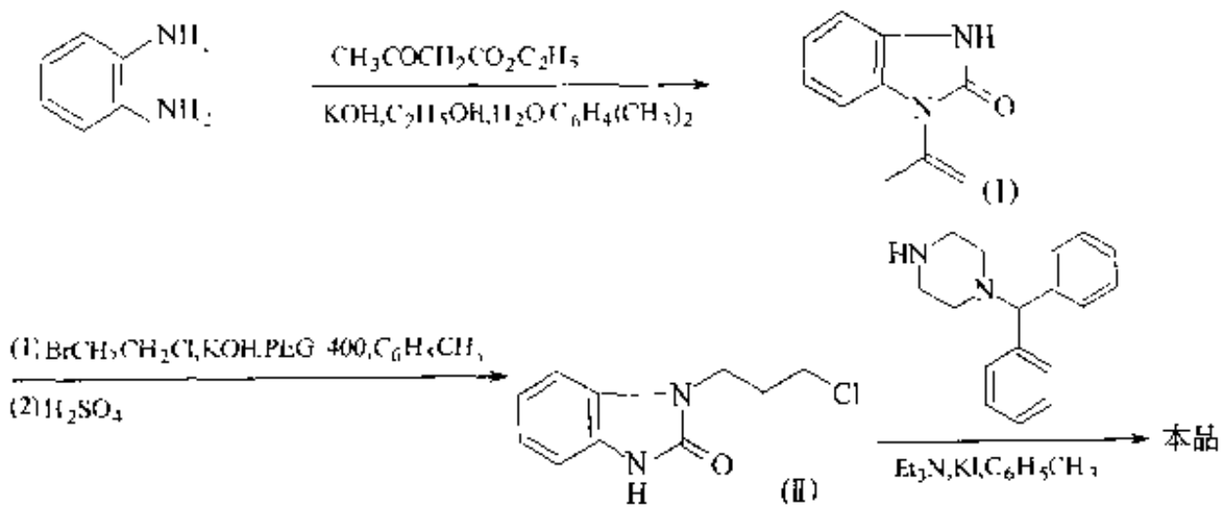
**相对分子质量**　426.56

**性状**　从含水乙醇中结晶，熔点 153.6℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠，豚鼠 (mg/kg)：27，30，23 静脉注射。急性毒性 $LD_{50}$ 豚鼠，狗，小鼠，雄大鼠，雌大鼠 (mg/kg)：320，>1280，>2560，>2560，1670 口服。

**制法**　邻苯二胺、乙酰乙酸乙酯和氢氧化钾醇溶液溶于二甲苯，回流脱水，浓缩，冷至 4℃。滤集固体，水洗，干燥，得化合物（Ⅰ），收率 82%。

化合物（Ⅰ）、1-溴-3-氯丙烷、氢氧化钾和 PEG-400 溶于甲苯，回流。倾出甲苯溶液，加入 10mol/L 硫酸，室温水解。加水，再搅拌。滤除沉淀，滤液水洗至中性，干燥。蒸干得化合物（Ⅱ），收率 74%。

*N*-二苯甲基哌嗪、化合物（Ⅱ）、三乙胺和碘化钾溶于甲苯，回流。加入甲苯和水，搅拌。分去水层，甲苯层水洗，干燥，过滤，蒸干。残物用 95% 乙醇重结晶，得白色固体的奥沙米特，收率 51.5%，熔点 153℃。




**用途**　组胺 $H_1$ 受体拮抗剂。用于治疗成人过敏性鼻炎、结膜炎、荨麻疹、食物过敏、皮肤瘙痒及小儿支气管哮喘，对慢性荨麻疹有特效。

**生产厂家**　江苏金坛县第二医药公司。

**参考资料**　[1] 王立升，王国满，刘百里，计志忠. 奥沙米特的合成. 中国医药工业杂志，1994,25(5):196～197; [2] Merck Index 12th:7058

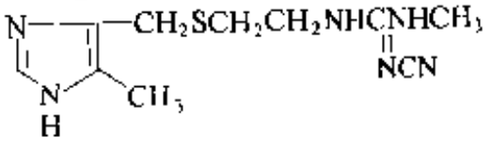
## 第二节　组胺 $H_2$ 受体拮抗剂

组胺 $H_2$ 受体拮抗剂能抑制胃酸分泌，是近年来发展起来的一类用于治疗胃和十二指肠溃疡的药物。这类药物有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等。

### 10201　西咪替丁　Cimetidine　[51481-61-9]

**其它名称**　学名：*N*-氰基 *N'*-甲基-*N''*-[2-[[(5-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲基]硫代]乙基]-胍；*N*-Cyano-*N'*-methyl-*N''*-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidine

别名：西米替丁；甲氰咪胺；甲氰咪胍；泰胃美；SKF-92334；Acibilin；Acinil；Cimal；Cimetag；Cimetum；Edalene；Dyspamet；Eureceptor；Gastromet；Peptol；Tagamet；Tametin；Ulcedin；Ulcerfen；Ulcofalk；Ulcomet；Aciloc；Biomag；Brumetidina；Notul

**结构式**　

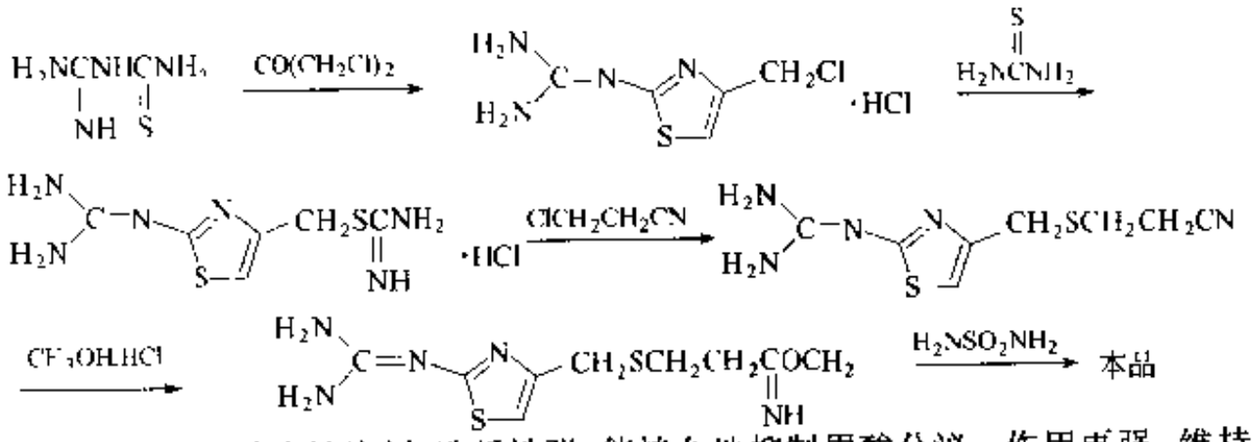

**分子式**　$C_{10}H_{16}N_6S$

**相对分子质量**　252.34

**性状**　白色或类白色结晶性粉末，几无臭，味苦。易溶于甲醇或稀盐酸，溶于乙醇，略溶于异丙醇，微溶于水。熔点 141～143℃。37℃ 时在水中的溶解度为 1.14%。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：2600，5000 口服；150，106 静脉注射；470，650 腹腔注射。

基甲酰胺 80，乙酸 50，甲醇 0.3，水 0.1，乙醇、乙酸乙酯和氯仿<0.01。极难溶于乙腈或丙酮，几不溶于氯仿或乙醚。熔点 163～164℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠 (mg/kg)：244.4 静脉注射。

**制法**　脒基硫脲和1,3-二氯丙酮环合生成 2-胍基-4-氯甲基噻唑，然后和硫脲反应后再和氯内腈反应，生成 2-胍基-4-[(氰乙硫基)甲基]噻唑，接着和甲醇进行醇解，再胺化得到法莫替丁。



**用途**　组胺 $H_2$ 受体拮抗剂，选择性强，能持久地抑制胃酸分泌。作用更强，维持时间更长，安全范围广，无抗雄激素与干扰药物代谢酶等作用。其拮抗作用是西咪替丁的 30 多倍，是雷尼替丁的 14 倍。其所用剂量只有西咪替丁的 1/20，雷尼替丁 1/7。用于消化性溃疡病、胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎、上消化道出血等。

**生产厂家**　1979 年由日本山之内制药公司试制成功，1985 年 1 月在日本首次上市。四川西南制药一厂，上海第六制药厂，山东青岛制药有限公司，上海第六制药厂，浙江黄岩荧光化学厂，山东青岛制药厂，江苏扬州制药厂，浙江临海东东化学厂，吉林化学工业公司辽源制药一厂。

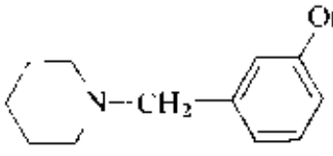
**参考资料**　[1] 许宏昌　法莫替丁合成路线图解. 医药工业，1988，19 (1)：44－45；[2] 武引文，晨辉. 法莫替丁合成路线图解. 中国医药工业杂志，1997，28 (9)：428－429，416；[3] Merck Index 12th：3972

## 10203　乙酸罗沙替丁　Roxatidine Acetate　[78628-28-1]

**其它名称**　学名：2-(乙酰氧基)-*N*-[3-[3-(1-哌啶甲基)苯氧基]丙基]乙酰胺；2-(Acetyloxy)-*N*-[3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]acetamide

别名：罗沙替丁；Aceroxatidine；Pifatidine；Altat；TZU-0460；HOE-760；Gastralgin；Roxit

**结构式**



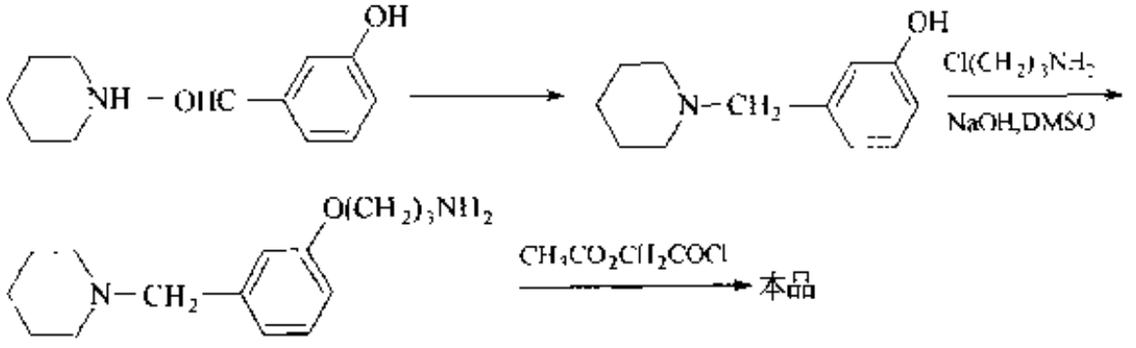
**分子式**　$C_{19}H_{28}N_2O_4$

**相对分子质量**　348.44

**性状**　熔点 59～60℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠（mg/kg）：1000 口服。

盐酸乙酸罗沙替丁（Roxatidine Acetate Hydrochloride）：$C_{19}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$，[93793-83-0]。结晶，熔点 145～146℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：625，509，755，787 口服。

**制法**　哌啶和间羟基苯甲醛进行还原胺化，然后用氯丙胺或溴丙胺对酚羟基进行氧上烷基化，再酰化即得乙酸罗沙替丁。




**用途**　组胺 $H_2$ 受体拮抗剂，长效，耐受性好，无抗雄性激素作用，也不妨害肝脏的药物代谢。用于消化性溃疡、胃溃疡疼痛、反流性食管炎、佐-埃二氏综合征、上部消化道出血麻醉前给药等。

**生产厂家**　日本帝国脏器制药公司开发，1986 年批准上市。

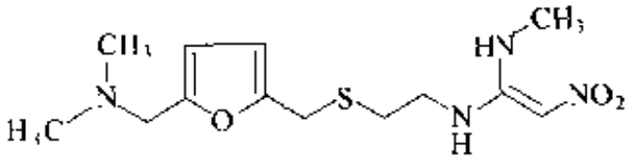
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:8431; [2] Shibata K, Itaya T, Yamakoshi N, et al. Antiulcer phenoxypropylamine derivatives. US 4293557, 1981-10-06

## 10204　雷尼替丁　Ranitidine　[66357-35-5]

**其它名称**　学名：*N'*(-甲基-*N*-[2-[[[5-[(二甲氨基)甲基-2-呋喃基]甲基]硫代]乙基]-2-硝基-1,1-乙烯二胺；*N'*-Methyl-*N*-[2-[[{5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]ethyl}-2-nitro-1,1-ethenediamine

别名：甲硝呋胍；呋喃硝胺；呋硫硝胺；胃安太；胃安太定；善得胃；Zantac；AH-19065；Azantac；Melfax；Noctone；Raniben；Ranidil；Raniplex；Sostril；Taural；Terposen；Trigger；Ulcex；Ultidine；Zantic

**结构式**




**分子式**　$C_{13}H_{22}N_4O_3S$

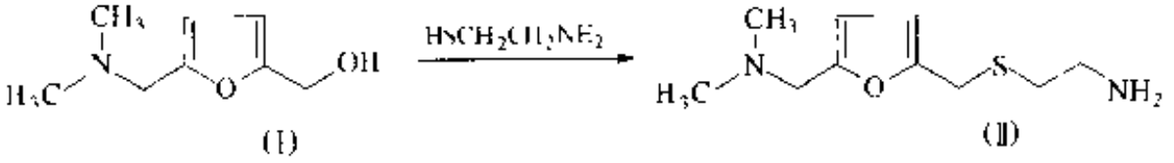
**相对分子质量**　314.41

**性状**　固体，熔点 69～70℃。

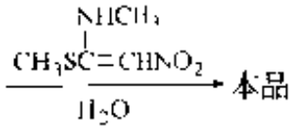
盐酸雷尼替丁（Ranitidine Hydrochloride）：$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$。[66357-59-3]。类白色或淡黄色结晶性粉末，有异臭，味微苦且涩。极易吸湿。易溶于甲醇或水或乙酸，略溶于乙醇，几不溶于氯仿或丙酮。熔点 137～143℃（分解），熔点 133～134℃（Merck Index 12th）。

**制法** 5-[(二甲氨基)甲基]-2-呋喃甲醇(Ⅰ)和半胱氨酸反应,生成2-[[5-[(二甲氨基)甲基-2-呋喃基]甲基]硫代]乙胺(Ⅱ)。

230g N-甲基-1-甲硫基-2-硝基乙烯甲胺溶于400ml水,45～50℃加热搅拌,在4h内滴加321g化合物(Ⅱ),加完后继续搅拌3.5h。然后再回流0.5h,冷却到70℃,加入2 L 4-甲基-2-戊酮。在减压(34.7kPa)下共沸蒸出水,然后在50℃下和10g活性炭作用。过滤除去活性炭后,冷至10℃,过滤析出的雷尼替丁,干燥,约得380g,熔点69～70℃。



(Ⅰ) (Ⅱ)



**规格** 盐酸雷尼替丁:按干燥品计算,含$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$应为97.0%～103.0%;pH值应为4.5～6.5(0.20g本品溶于10ml水);干燥失重不得过1.0%;炽灼残渣不得过0.1%;含重金属不得过0.002%。

**用途** 强效、长效组胺$H_2$受体拮抗剂。能有效地抑制基础胃酸及胃泌素刺激引起的胃酸分泌,降低胃酸和胃酶的活性。作用比西咪替丁强5～8倍,且维持时间长、而且无西咪替丁对中枢神经系统、性腺等的不良反应。用于胃及十二指肠溃疡及胃酸高分泌疾病、反流性食道炎。

**生产厂家** 江苏常州第五制药厂,杭州民生药业集团公司,石家庄新华制药厂,吉林舒兰合成药厂,江西黎明制药厂,四川西南合成制药股份有限公司,江苏常州康达制药有限公司,上海第六制药厂,四川西南制药一厂。

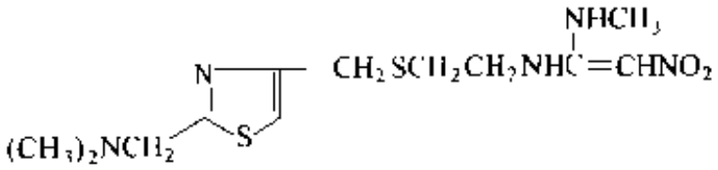
**参考资料** [1] Merck Index 12th:8286; [2] Price B J, Clitherow J W and Bradshaw J. Aminoalkyl furan derivatives. US 4128658, 1978-12-05; [3] 中国药典.1995年版二部:718; [4] 药品红外光谱集.第一卷(1995):光谱号401; [5] 美国药典.23版:1360

## 10205 尼扎替丁 Nizatidine [76963-41-2]

**其它名称** 学名:*N*-[2-[[2-(二甲胺基甲基)-4-噻唑基]甲硫基]乙基]-*N'*-甲基-2-硝基-1,1-乙烯二胺; *N*-[2-[[[2-[(Dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]methyl]thio]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine

别名:LY-139037;ZE-101;ZL-101;Axid;Calmaxid;Cronizat;Distaxid;Gastrax;Naxidine;Nizax;Nizaxid;Zanizal

**结构式**

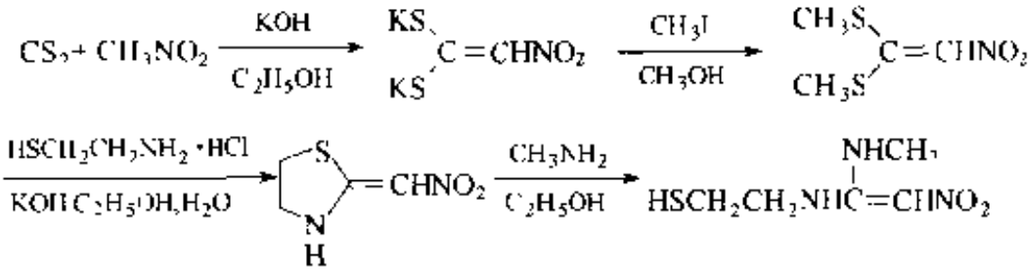


**分子式** $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$

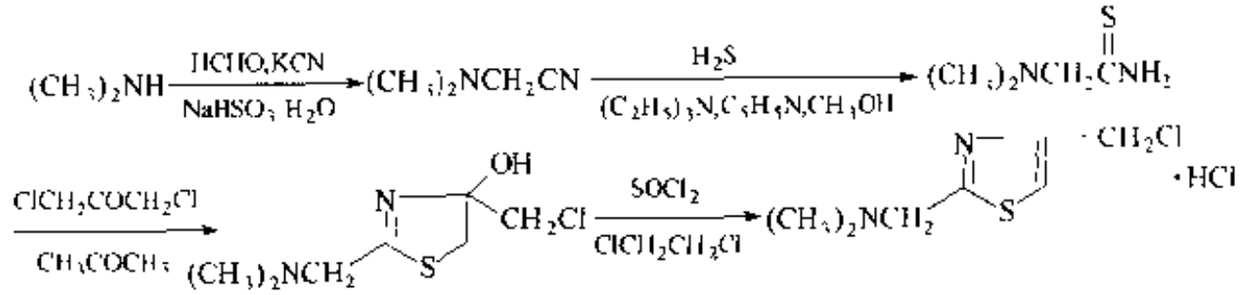
**相对分子质量** 331.46

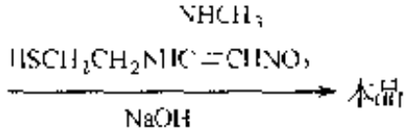
**性状**　从乙醇-乙酸乙酯结晶，熔点 130～132℃。UV 最大吸收（甲醇）：240，325nm（ε 8400，19600）；　（水）：260，314nm（ε 11820，15790）。$pKa_1$ 2.1；$pKa_2$ 6.8。分配系数（辛醇/水）：0.3（pH＝7.4）。易溶于氯仿，溶于甲醇，略溶于水或缓冲溶液，微溶于乙酸乙酯或异丙醇，实际上不溶于苯、二乙醚或辛醇。溶解度（mg/ml）：氯仿＞100.0，甲醇 50.0～100.0，水 10.0～33.3，异丙醇 3.33～5.0，乙酸乙酯 1.0～2.0，苯、乙醚和辛醇＜0.5。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：265，＞300 静脉注射；1685，1680 口服。

**制法**　硝基甲烷和二硫化碳在无水乙醇中，在 33～35℃滴加氢氧化钾的乙醇溶液，反应结束后抽滤；得到的红色固体悬浮于甲醇中，在 25℃滴加碘甲烷，并继续反应，得到的黄色粗品用环己酮重结晶，得金黄色针状结晶的 1,1-二甲硫基-2-硝基乙烯，收率 68%。然后和半胱胺盐酸盐及氢氧化钾在乙醇和水的混合液中，回流得橘红色的 2-硝基亚甲基-1,3-噻唑烷结晶，收率 65%。再和 33% 的甲胺乙醇溶液，于室温下反应，得 *N*-(2-巯乙基)-*N'*-甲基-2-硝基-1,1-乙烯二胺，收率 85%。



33% 二甲胺水溶液和亚硫酸氢钠、36% 甲醛及水一起搅拌。加入氰化钾，继续反应得二甲胺基乙腈，沸点 34～38℃/2.7kPa，收率 83.6%。再和无水吡啶、无水三乙胺和无水甲醇混合，通入硫化氢，在 80℃加热后，再室温放置，可得二甲胺基硫代乙酰胺，收率 35%。然后在－5℃，将其加入1,3-二氯丙酮的丙酮溶液，反应得 2-二甲胺基甲基-4-氯甲基-4-羟基噻唑啉，收率 72%。将其溶于 1,2-二氯乙烷中，在室温下滴加氯化亚砜的二氯乙烷溶液，室温反应后，再在 40℃反应，可得 2-二甲胺基甲基-4-氯甲基噻唑盐酸盐，收率 62%。最后和 *N*-(2-巯乙基)-*N'*-甲基-2-硝基-1,1-乙烯二胺在氢氧化钠水溶液中反应，得尼扎替丁，用甲醇-醋酸乙酯重结晶，熔点 129～132℃，收率 52%。






**用途**　$H_2$ 受体阻断剂。用于活动性十二指肠溃疡、良性胃溃疡、活动性十二指肠溃疡愈合后进行预防。

**生产厂家**　美国 Lilly 公司开发，1987 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th:6758; [2] 高宏武，苏向东，袁红勋. 尼扎替丁的合成改进. 中国医药工业杂志，1995，26(4)：148～150

# 第十一章　呼吸系统用药

呼吸系统常见的疾病症状是喘、咳、痰、炎四症，因此呼吸系统用药即指镇咳药、祛痰药和平喘药。消除炎症的药物在非甾体消炎药中已有介绍。

## 第一节　镇　咳　药

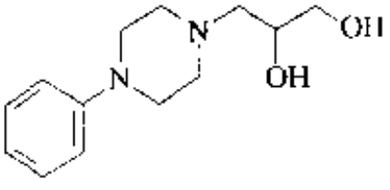
按作用部位，镇咳药可分为中枢性镇咳药和末梢性镇咳药。中枢性镇咳药，也称麻醉性镇咳药，一般作用迅速而强。中枢性镇咳药可分为成瘾性镇咳药和非成瘾性镇咳药。成瘾性镇咳药，如磷酸可待因，有成瘾性及呼吸抑制等副作用。末梢性镇咳药，也称外周性镇咳药，其副作用一般较小。

### 11108　羟丙哌嗪　Dropropizine　[17692-31-8]

**其它名称**　学名：3-(4-苯基-1-哌嗪基)-1,2-丙二醇；3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-1,2-propanediol

别名：羟苯哌嗪；UCB-1967；Ribex；Danka；Levotuss；Rapitux；

**结构式**



**分子式**　$C_{13}H_{20}N_2O_2$

**相对分子质量**　236.31

**性状**　从苯结晶，熔点 105℃，熔点 108℃，急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠(mg/kg)：200 静脉注射，750 口服。

*S*-左旋羟丙哌嗪（Levodropropizine）：[99291-24-4]。从丙酮得白色固体，熔点 98～100℃，$[\alpha]_D^{25}$ -10°（*C* = 1.0，乙醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：1287.2，886.6 口服；408.0，401.3 腹腔注射。

*R*-右旋羟丙哌嗪：从丙酮结晶，熔点 104～105℃。$[\alpha]_D^{25}$ +9.7°（*C* = 1.0，乙醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：871.7，721.3 口服；319.2，363.4 腹腔注射。

**制法**　方法 1：苯胺和二（乙醇）胺缩合，反应处理后，减压蒸馏，收集 124～130℃/800～930Pa 的馏分，即为苯基哌嗪，收率 66.9%。

苯基哌嗪、碳酸氢钠、95% 乙醇和 3-氯-1,2-丙二醇，搅拌回流。蒸出乙醇，冷却，加入丙酮，加热溶解，热滤，滤液放置。滤集固体，干燥。用丙醇重结晶，得羟丙哌嗪，收率 43%。

左旋羟丙哌嗪的合成. 中国药物化学杂志, 1992, 2 (4): 26～27; [4]

## 第二节 祛 痰 药

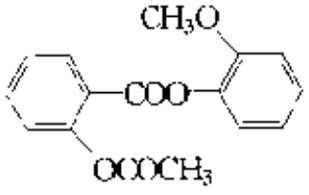
祛痰药可使痰液稀薄而利于咳出。常用的祛痰药可分为黏液溶解药和恶心性祛痰药，并以前者为主。含巯基的黏液溶解药是近年来的新进展。

### 11203 呱西替柳 Guacetisal [55482-89-8]

**其它名称** 学名：2-乙酰氧基苯甲酸 2-甲氧基苯酯；2-Methoxyphenyl 2-acetoxybenzoate

别名：哌西替柳；醋柳酯；醋柳愈酯；哌西替沙；Broncaspin；Guaiaspir

**结构式**



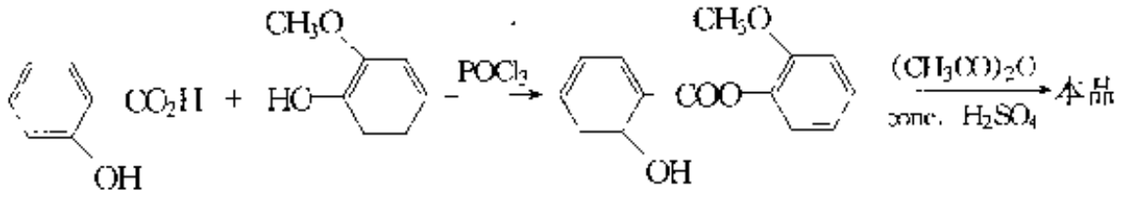
**分子式** $C_{16}H_{14}O_5$

**相对分子质量** 286.28

**性状** 白色结晶性粉末，几无臭，无味。熔点 74～74.5℃。

**制法** 水杨酸和愈创木酚混合，在 95～105℃和搅拌下，缓慢滴加小量的三氯氧磷，加毕反应。趁热倒入水中，洗涤数次，分去水层。加入 20%碳酸钠，调至 pH=7.5～8，再以温水洗涤至 pH 值约为 7，冷却至常温。放置，滤集固体，用乙醇重结晶得水杨酸愈创木酚酯，熔点 68～70℃，收率 49.8%。

水杨酸愈创木酚酯和醋酐及催化量的浓硫酸混合，于 60℃反应。在搅拌下滴入冰盐水中，放置。滤集结晶，水洗至中性，用乙醇重结晶得呱西替柳，熔点 72～74.5℃，收率 88%。



**用途** 有延缓激肽使气管痉挛作用，还有祛痰、平喘、止咳、消炎、解热作用。用于流行性感冒、感冒的气管和支气管炎、肺并发症以及急慢性呼吸道卡他性病变伴有或不伴有发热、疼痛炎症的治疗。

**生产厂家** 吉林制药股份有限公司。

**参考资料** [1] 孙长安，黄建军. 呱西替柳的合成. 中国医药工业杂志，1990，21 (9)：387～388；[2] Merck Index 12th：886

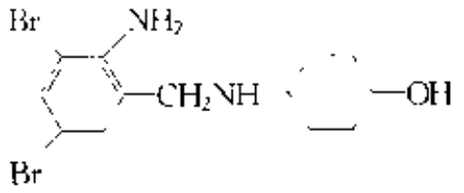
### 11204 氨溴索 Ambroxol [18683-91-5]

**其它名称** 学名：4-[[(2-氨基-3,5-二溴苯基)甲基]氨基]环己醇；4-[[(2-Amino-

3,5-dibromophenyl)methyl]amino]cyclohexanol

别名：溴环己胺醇；NA-872；Ahramen；Ambril；Bronchopront；Duramucat；Fluibron；Fluixol；Lindoxyl；Motosol；Mucofar；Mucosan；Mucosolvan；Pect；Solvolan；Surbrone；Surfactal

**结构式**

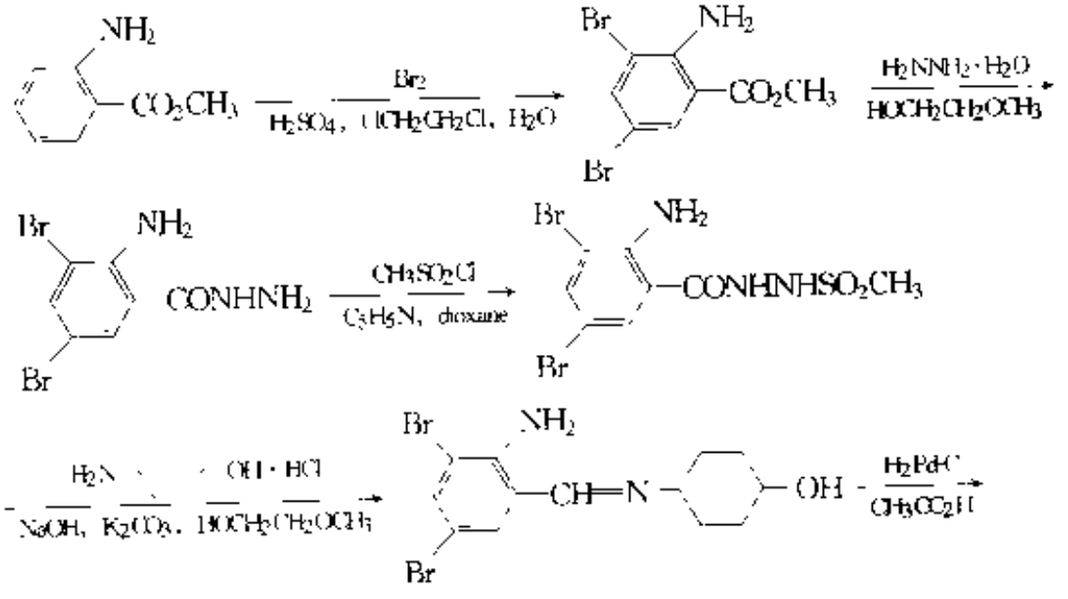


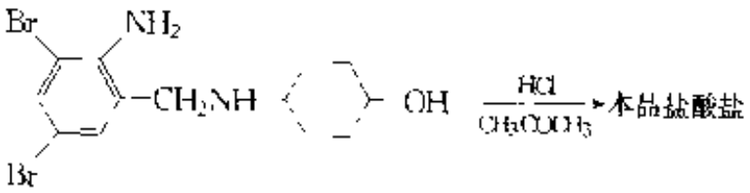
**分子式**　$C_{13}H_{18}Br_2N_2O$

**相对分子质量**　378.11

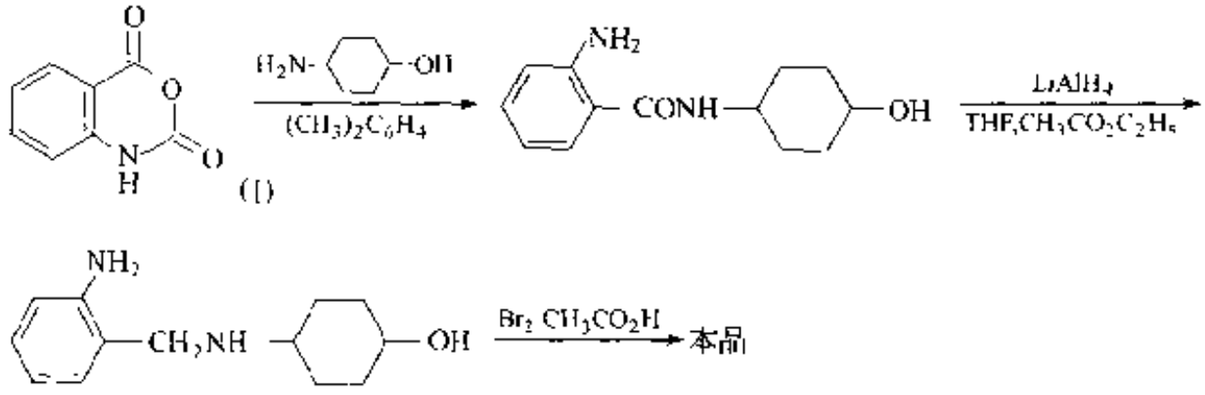
**性状**　盐酸氨溴索（Ambroxol Hydrochloride）：$C_{13}H_{18}Br_2N_2O\cdot HCl$。[23828-92-4]。从乙醇结晶，熔点 233～234.5℃（分解）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：268，380 腹腔注射；2720，13400 口服。

**制法**　方法 1：邻氨基苯甲酸甲酯、二氯乙烷、水和浓硫酸混合，在室温下滴加溴，加毕反应。加入 30% 双氧水，反应。滴加 10% 亚硫酸钠至棕色退去。冷至室温，分出有机相，减压浓缩至干。剩余物用甲醇重结晶后得二溴化物，收率 95%。该二溴化物和乙二醇单醚、85% 水合肼一起回流。冷至室温，滤集结晶，用甲醇重结晶得酰肼化物，收率 83.7%。该酰肼化物溶于二氧六环和吡啶中，滴加甲磺酰氯，加毕，继续反应。减压蒸干，甲醇重结晶得甲磺酰肼衍生物，收率 98%。反-4-氨基环己醇盐酸盐、氢氧化钠、碳酸钾和乙二醇单甲醚混合，于 115℃ 分批加入甲磺酰肼衍生物，回流。加入水，过滤，四氯乙烯重结晶，得反-4-[(2-氨基-3,5-二溴苯亚甲基)氨基]环己醇，收率 74.5%。该化合物和冰醋酸及 5% 钯-炭在 0.196MPa 和 60℃ 下加氢。减压蒸干，乙醇重结晶，得氨溴索。将其加入丙酮中，滴加浓盐酸，析出的固体以水重结晶，得白色的盐酸氨溴索结晶，收率 79.1%，熔点 235～238℃（分解）。以邻氨基苯甲酸甲酯计的总收率为 46%。





方法 2：化合物（Ⅰ）和 4-氨基环己醇在二甲苯中加热，生成 4-[(2-氨基苯甲酰基）氨基」环己醇；氢化铝锂还原后，在冰乙酸中溴化，即得氨溴索。



**用途**　祛痰药，有良好的黏痰溶解作用及润滑呼吸道作用，可促进肺表面活性物质的分泌、呼吸液的分泌和纤毛运动等。用于急慢性呼吸道疾病、支气管分泌异常等的治疗。

**生产厂家**　德国 Boehringer Ingelheim 开发。江苏连云港制药厂。

**参考资料**　[1] 贾伟元. 氨溴索合成路线图解. 中国医药工业杂志，1995，26（5）：235～237；[2] Merck Index 12th：401；[3] 于书海，田世雄，何文，杨健. 盐酸氨溴索的合成. 中国医药工业杂志，1996，27（10）：435～436

## 第三节　平　喘　药

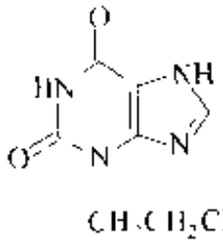
平喘药，即治疗支气管哮喘的药物。有平喘作用的药物有：(1) β-受体兴奋剂，特别是 $\beta_2$-受体兴奋剂，是平喘中研究的重点，是常用的平喘药；(2) 副交感神经阻断剂，即 M-胆碱受体阻断剂，有明显的支气管解痉作用；(3) 茶碱类，也是常用的平喘药，有明显的支气管扩张作用；(4) 过敏介质阻释剂，对多种非特异性和特异性支气管刺激有强大的抑制作用，也是平喘药中研究的重点；(5) 组胺 $H_1$ 受体拮抗剂，也是平喘药的研究重点，其应用日渐增加；(6) 肾上腺皮质激素，主要有抗炎的作用。

### 11305　恩丙茶碱　Enprofylline　[41078-02-8]

**其它名称**　学名：3-丙基黄嘌呤；3-Propylxanthine

别名：英洛菲林；Nilyph

**结构式**

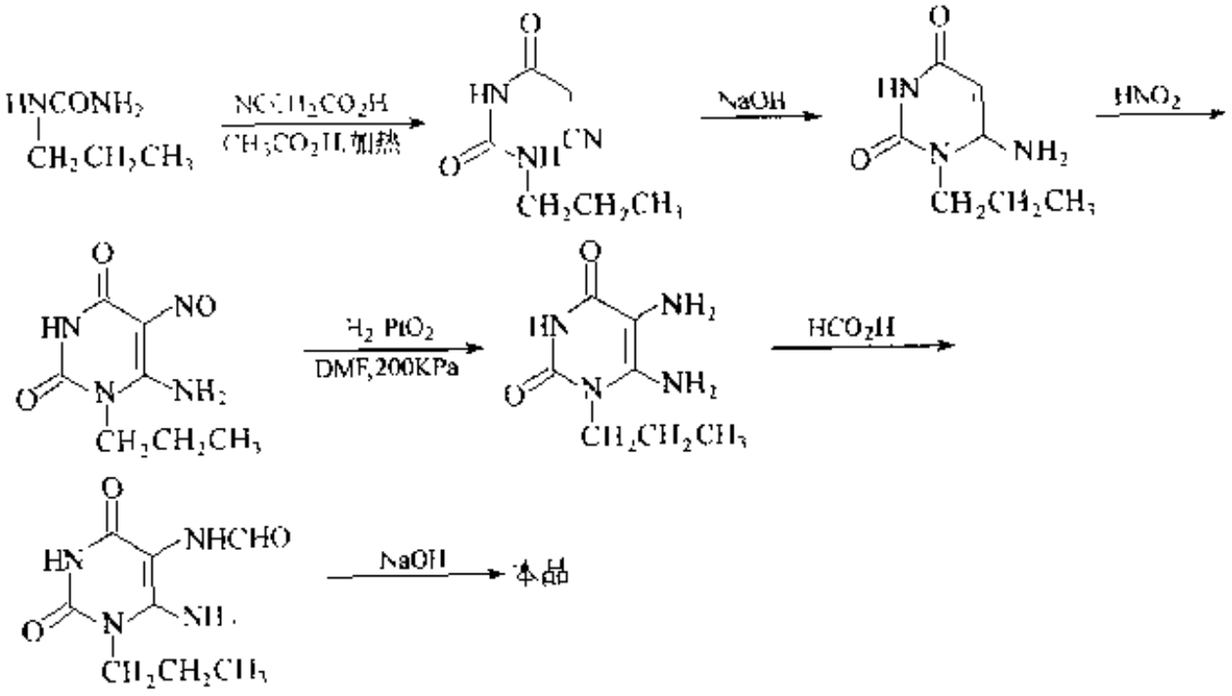


**分子式**　$C_8H_{10}N_4O_2$

**相对分子质量**　194.19

**性状**　熔点 287～289℃。

**制法**　*N*-丙基尿素和氰乙酸在乙酸存在下加热，生成 *N*-丙基-*N'*-氰乙酰基尿素；在氢氧化钠作用下氰基水解并环合，生成哌啶衍生物；亚硝化引入亚硝基；再在氧化铂催化下，在二甲基甲酰胺（DMF）溶剂中，0.20MPa 的氢压下，氢化亚硝基为氨基；甲酰化再环合得到恩丙茶碱。




**用途**　黄嘌呤衍生物，为强效磷酸二酯酶抑制剂。其气管和支气管扩张作用比茶碱强，而无茶碱对中枢系统的刺激的副作用。临床适用于支气管哮喘等呼吸道阻塞的肺部疾病。

**生产厂家**　Astra 公司开发。

**参考资料**　[1] Sekiya M, Suzuki J and Terao Y. One step syntheses of adenine, Xanthine and Guanine from phenylazomalonic acid derivatives. Chem Pharm Bull, 1976, 24 (6): 1331～1335; [2] Obtsuka Y. Study on oxazolopyrimidines. Ⅵ. Formation of 3-substituted xanthines via 7 (6*H*) -iminooxazolopyrimidines. Bull Chem Soc Jpn, 1973, 46 (2): 506～509;

## *11306*　多索茶碱　Doxofylline　[69975-86-6]

**其它名称**　学名：2-(7'-茶碱甲基)-1,3-二氧戊环；2-(7'-Theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane

炎、新发作哮喘、劳力引起的哮喘等可作经常性预防治疗。

**生产厂家** Fisons公司开发，1986年上市。

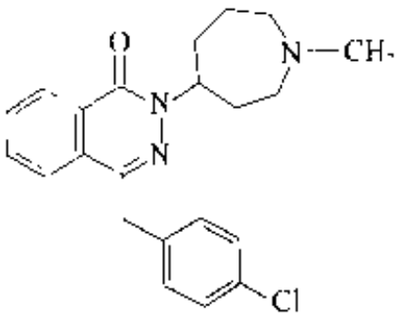
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 6524; [2] Cairns H and Cox D. 7,6-Dioxo-4*H*,6*H*-pyrano[3,2-*g*] quinoline dicarboxylic acids and anti-allergic use thereof. US 4474787, 1984-10-02

## 11308 氮䓬斯汀 Azelastine [58581-89-8]

**其它名称** 学名：4-[(4-氯苯基)甲基]-2-(六氢-1-甲基-1*H*-氮杂䓬-4-基)-1(2*H*)-酞嗪酮；4-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(hexahydro-1-methyl-1*H*-azepin 4-yl)-1(2*H*)-phthalazinone

别名：氮䓬司汀；A-5610；E-0659；W-2979M；Allergodil；Azeptin；Rhinolast

**结构式**



**分子式** $C_{22}H_{24}ClN_3O$

**相对分子质量** 381.90

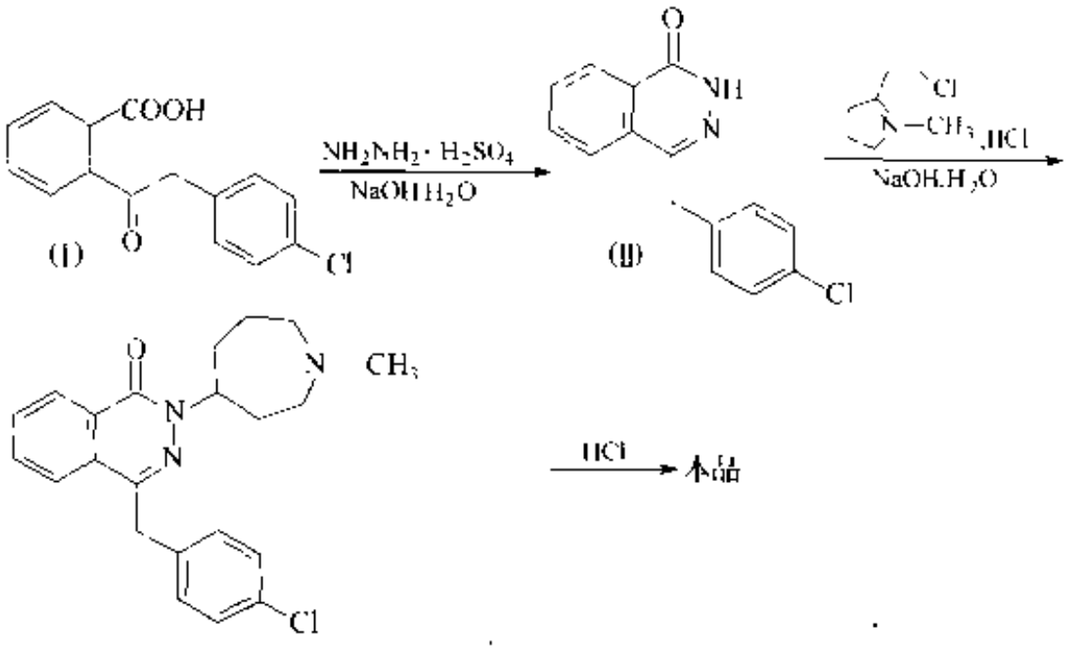
**性状** 油状物，溶于二氯甲烷。

单水合物：从乙醇-水结晶。可鉴定出两种不同的晶型。

盐酸氮䓬斯汀（Azelastine Hydrochloride）：$C_{22}H_{24}ClN_3O\cdot HCl$。[79307-93-0]。白色结晶性粉末，无臭，味苦。溶于氯仿、二氯甲烷或冰醋酸，略溶于甲醇，微溶于无水乙醇或水，不溶于丙酮或乙醚。熔点225～229℃。急性毒性$LD_{50}$雄、雌小鼠，雄、雌大鼠，雄、雌豚鼠（mg/kg）：124，139，310，417，126，130 口服；36.5，35.5，26.9，30.3，23.0，24.8 静脉注射；597.0，57.2，143.0，115.0，46.2，52.2 肌肉注射；63.0，54.2，66.5，59.6，41.0，37.3 皮下注射。

**制法** 30.6g的对氯苄基苯乙酮-邻-羧酸（Ⅰ）及16g硫酸肼和9.4g氢氧化钠溶于250ml水的溶液一起加热。洗涤和干燥后，得27g 4-(4-氯苄基)-1-(2*H*)-酞嗪酮（化合物（Ⅱ））。

将20g的2-(2-氯乙基)-*N*-甲基四氢吡咯盐酸盐加入4.4g氢氧化钠溶于20ml水的溶液。加热到70℃后，将其滴入加热到70℃的27g的化合物（Ⅱ）的40ml 50%氢氧化钠水溶液中。在该温度再加热1h。冷却后，用水稀释，过滤除去不溶物后，溶入二氯甲烷。用稀盐酸进行提取，提取液用氢氧化钾水溶液碱化。析出的油状物再溶入二氯甲烷，干燥，浓缩。粗品的收率在90%以上。转化为盐酸盐后，再重结晶提纯，得盐酸氮䓬斯汀，熔点225～229℃。




**用途**　用于支气管哮喘、鼻变态反应的治疗。为基础药。

**生产厂家**　德国 Asta-werk 公司开发，1986 年上市。

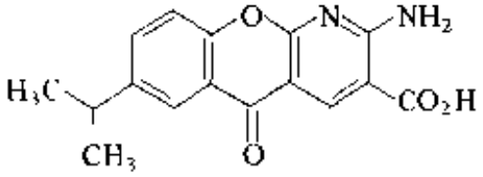
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 939;　[2] Vogelsang D, Helpup H, Scheffler G, et al. Basically substituted benzyl phthalazone derivatives, acid salts thereof and process for the production thereof. US 3813384, 1974-05-28

## 11309　氨来呫诺　Amlexanox　[68302-57-8]

**其它名称**　学名：2-氨基-7-异丙基-5-氧代-5*H*-[1]苯并吡喃并[2, 3-*b*]吡啶-3-羧酸；2-Amino-7-(1-methylethyl)-5-oxo-5*H*-[1] benzopyrano [2, 3-*b*] pyridine-3-carboxylic acid

别名：氨来仙司；氨来克司；安来诺克司；Amoxanox；AA-673；CHX-3673；Elics；Solfa

**结构式**

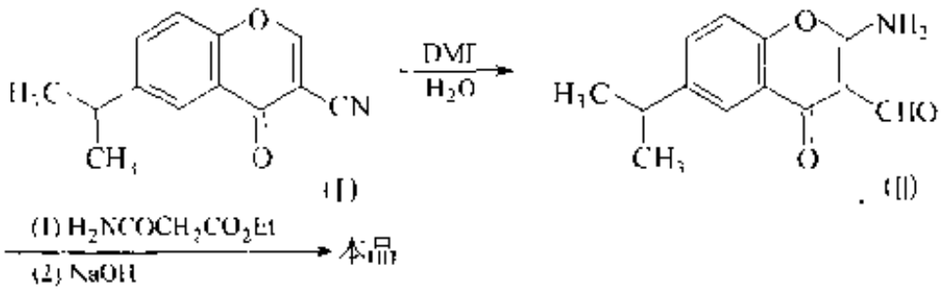



**分子式**　$C_{16}H_{14}N_2O_4$

**相对分子质量**　298.30

**性状**　白色至带黄白色结晶或结晶性粉末，无臭无味。易溶于二甲亚砜，较易溶于二甲基甲酰胺，难溶于四氢呋喃，极难溶于甲醇、乙醇或氯仿，几不溶于乙醚、乙腈或水。熔点＞300℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：2320～2370，约 10000 口服。

**制法**　3-氰基-6-异丙基苯并吡喃酮（Ⅰ）在含吗啉和二甲基甲酰胺的水溶液中，在 60℃加热反应，得到化合物（Ⅱ），再和丙二酸单乙酯酰胺缩合环合，然后水解得到氨来呫诺。



**用途** 有组胺游离反应抑制作用、白三烯生成抑制作用和抗白三烯作用，从而产生抗哮喘作用。

用于支气管哮喘、变态性鼻炎的治疗。

**生产厂家** 日本武田药品工业公司开发，1987年上市。

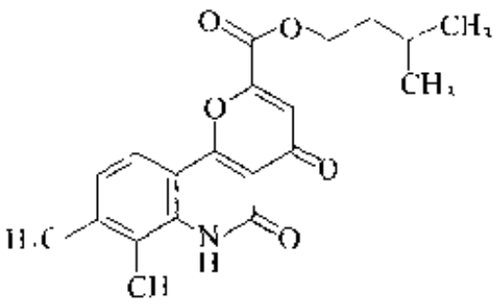
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 515; [2] Nohara A, Sugihara H and Ukawa K. 1-Azaxanthone 3 carboxylic acids. US 4143042, 1979-03-06; [3] Nohara A, Sugihara H and Ukawa K. 1 Azaxanthone derivatives. US 4255576, 1981-03-10

## 11310 瑞吡司特 Repirinast [73080-51-0]

**其它名称** 学名：5,6-二氢-7,8-二甲基-4,5-二氧代-4*H*-吡喃并[3, 2-*c*]喹啉-2-羧酸异戊酯；5,6-Dihydro-7,8-dimethyl-4,5-dioxo-4*H*-pyrano[3, 2-*c*] quinoline-2-carboxylic acid 3-methylbutyl ester

别名：MY-5116；Romet

**结构式**

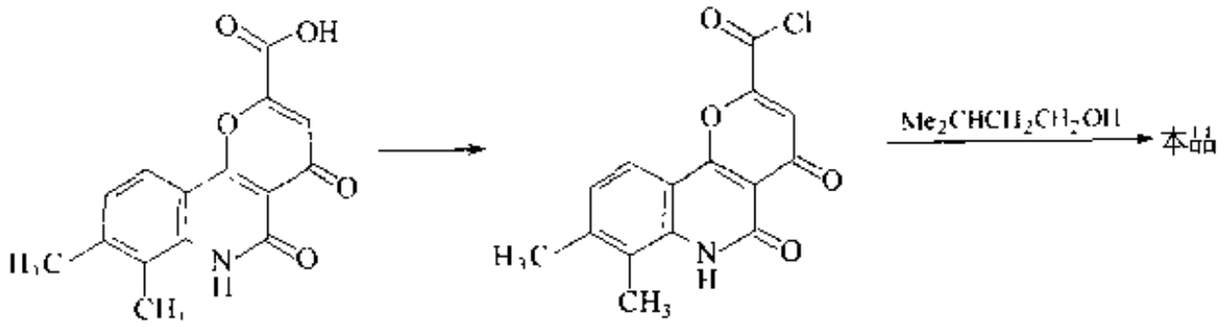


**分子式** $C_{20}H_{21}NO_5$

**相对分子质量** 355.39

**性状** 从氯仿-己烷结晶，熔点236～241℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠、大鼠、兔和狗(mg/kg)：>5000 口服。

**制法** 下列酸化合物转化为酰氯后，再和3-甲基正丁醇在90～100℃下搅拌，得到瑞吡司特。



**用途**　前体药物，口服后水解形成活性物质，能抑制变态反应，用于支气管哮喘的治疗。为基础药。

**生产厂家**　日本三菱化学公司开发，1987 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8305；[2] Momnaka Y and Takahashi K. Ester derivatives of quinolopyran 4-one-2-carboxylic acids and antiallergic antasthmatics. US 4298610，1981-11-03

## 11311　他扎司特　Tazanolast　[82989-25-1]

**其它名称**　学名：丁基-3′-(1*H*-四唑-5-基)苯酰羧酸酯；Butyl 3′-(1*H*-tetrazol-5-yl) oxanilate

别名：塔赞司特；TO-188；Tazalest；Tazanol

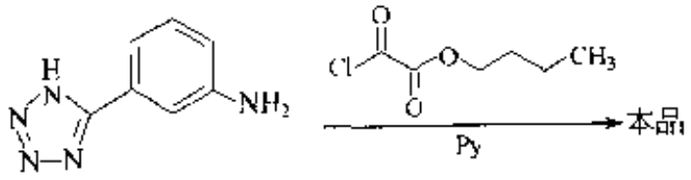
**结构式**

**分子式**　$C_{13}H_{15}N_5O_3$

**相对分子质量**　289.29

**性状**　白色或带黄白色结晶或结晶性粉末，略臭，味苦。易溶于丙酮，较易溶于甲醇、乙醇或乙腈，难溶于乙醚，几不溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：＞4000，＞4000，＞4000，＞4000 口服；＞4000，＞4000，＞4000，＞4000 皮下注射；1145，1191，1423，1528 腹腔注射；1126，1121，1119，1277 静脉注射。

**制法**　在冰浴冷却下，于 30min 内将草酸单丁酯单酰氯加到5-(3-氨基苯基）四唑在吡啶中的溶液，可得他扎司特。




**用途**　用于支气管哮喘。

**生产厂家**　日本三井制药公司开发，1990 年 9 月上市。

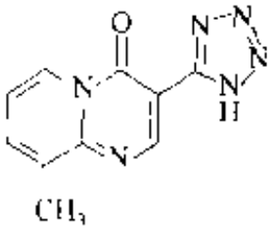
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9248；[2] Horio Y，Ootake Y，Sawaki S，et al. A method for producing butyl 3′-(1*H*-tetrazol-5-yl) oxanilate. EP 481118，1992-04-22

## 11312　吡嘧司特　Pemirolast　[69372-19-6]

**其它名称**　学名：9-甲基-3-(1*H*-四唑-5-基)-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮；9-Methyl-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

别名：哌罗司特；BMY-26517；Alegysal；TBX；Pemilaston

**结构式**



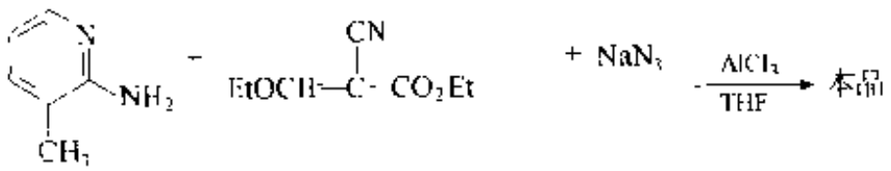
**分子式** $C_{10}H_8N_6O$

**相对分子质量** 228.21

**性状** 从二甲基甲酰胺结晶，熔点 310～311℃（分解）。

吡嘧司特钾(Pemirolast Potassium)：$C_{10}H_7N_6OK$。[100299-08-9]。淡黄色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于水，难溶于甲醇或乙醇。几不溶于乙醚。熔点>320℃。

**制法** 2-氨基-3-甲基吡啶和叠氮钠、三氯化铝及 3-乙氧基-2-氰基丙烯酸乙酯在四氢呋喃中回流，得到吡嘧司特。



**用途** 用于支气管哮喘。

**生产厂家** 美国 Bristol-myers Squibb（勃列斯多·迈耶）公司开发，日本东京田边药石于 1991 年上市。

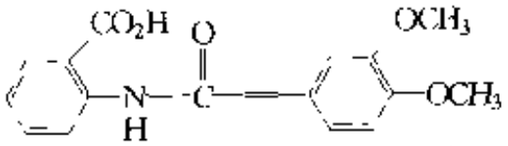
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 7205; [2] Juby P F. 3-Tetrazolo-5,6,7,8-substituted-pyrido [1, 2-*a*] pyrimidin-4-ones. US 4122274, 1978-10-24; [3] Juby P F, Hudyma T W and Colton D G. Anti-ulcer agents. US 4457932, 1984-07-03

## 11313 曲尼司特 Tranilast [53902-12-8]

**其它名称** 学名：2-[[3-(3,4-二甲氧苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸；2-[[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]amino]benzoic acid

别名：利喘贝；肉桂氨茴酸；N-5′；Rizaben；

**结构式**

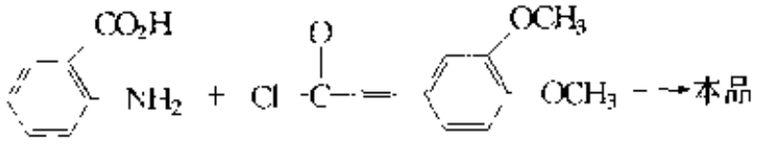


**分子式** $C_{18}H_{17}NO_5$

**相对分子质量** 327.34

**性状** 从氯仿结晶，为微带黄色的白色结晶性粉末，无臭无味。熔点 212～213℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠(mg/kg)：780，680，1600，1100 口服；410，385，405，395 腹腔注射；2630，2820，3630，3060 皮下注射。

**制法** 邻氨基苯甲酸(Ⅰ)和化合物(Ⅱ)缩合，即得产物。



(Ⅰ) (Ⅱ)

**用途**　抗变态反应药，为过敏反应介质阻释剂，有稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜作用。运用于支气管哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎等的治疗。

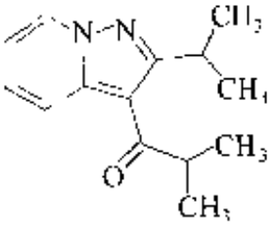
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:9705; [2] Harita K, Ajisawa Y, Iizuka K, et al. Aromatic carboxylic amide derivatives. US 3940422, 1976-02-24

## 11314　异丁司特　Ibudilast　[50847-11-5]

**其它名称**　学名：3-异丁酰-2-异丙基吡唑并[1,5-*a*]吡啶；3-Isobutyryl-2-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine

别名：依布司特；依布拉特；KC-404；Ketas

**结构式**

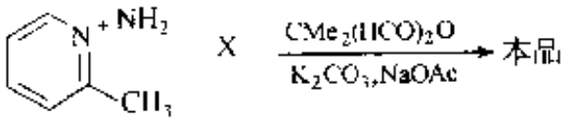


**分子式**　$C_{14}H_{18}N_2O$

**相对分子质量**　230.31

**性状**　无色板状结晶或白色结晶性粉末，熔点 53.5～54℃（己烷）。易溶于有机溶剂，微溶于水　急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：1880, 1860, 1340, 1390 口服；>3000, 3100, 1450, 1300 皮下注射；460, 500, 550, 419 腹腔注射；160, 146, 43.2, 42.5 静脉注射。

**制法**　1-氨基-2-甲基吡啶鎓卤化物和异丁酸酐，在碳酸钾和乙酸钠存在下反应，即得异丁司特




**用途**　用于支气管哮喘，可改善脑梗塞后遗症、脑出血后遗症和脑动脉硬化患者的自觉症状。

**生产厂家**　日本杏林制药公司开发，1989 年上市。

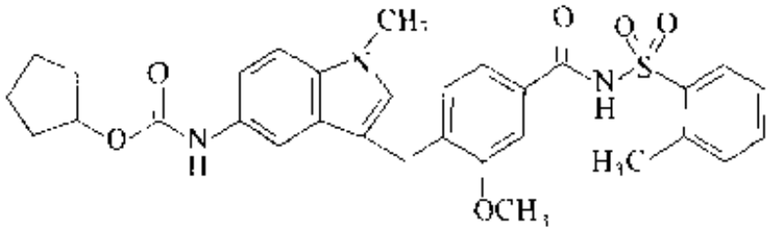
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4923; [2] Irikura T, Hayashi M, Koshirae K, et al. 2-Alkyl 3-acylpyrazolo [1, 5-*a*] pyridines. US 3850941, 1974-11-26

## 11315　扎夫司特　Zafirlukast　[107753-78-6]

**其它名称**　学名：[3-[[2-甲氧基-4-[[[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基]苯基]甲基]-1-甲基-1*H*-吲哚-5-基]氨基甲酸 环戊基酯；[3-[[2-Methoxy-4-[[[(2-methylphenyl)sulfonyl]amino]carbonyl]phenyl]methyl]-1-methyl-1*H*-indol-5-yl]carbamic acid cyclopentyl ester

别名：ICI-204219；Accolate

**结构式**



**分子式**　$C_{31}H_{33}N_3O_6S$

**相对分子质量**　575.69

**性状**　从甲醇得白色固体，熔点 138～140℃。

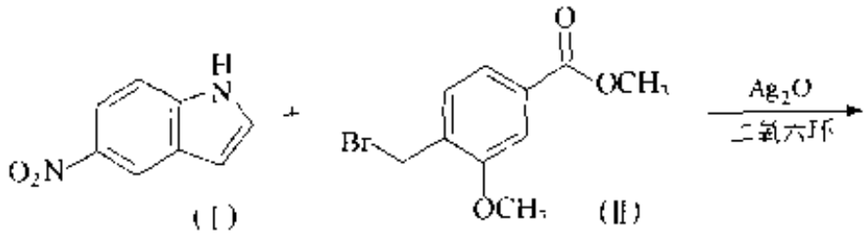
**制法**　5-硝基吲哚（Ⅰ，5.0g，30.8mmol）和 4-（溴甲基）-3-甲氧基苯甲酸甲酯（Ⅱ，7.99g，30.8mmol）溶于 30ml 二氧六环，在氮气保护和搅拌下加入氧化银（7.15g，30.8mmol），在 60℃下加热 20h。减压蒸出溶剂，加入 50ml 乙酸乙酯。过滤，滤液浓缩，再用层析分离，以 3∶7 的乙酸乙酯-己烷洗脱。得到的黄色油状物再用二氯甲烷-己烷结晶，得 4.6g 化合物（Ⅲ），收率 45%，熔点 153～155℃。

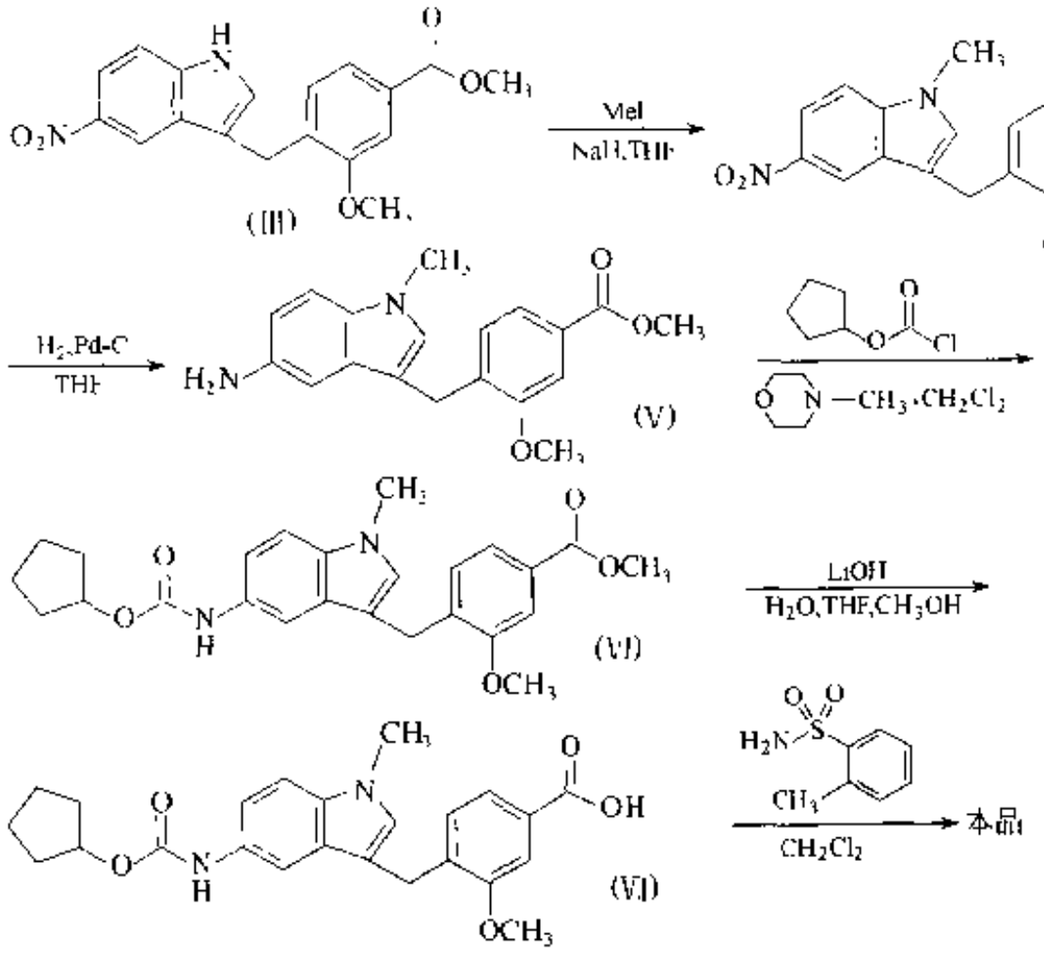
在氮气保护下，将化合物（Ⅲ）（0.44g，1.29mmol）加到已游离的氢化钠（0.031g，1.29mmol）在 100ml 干燥四氢呋喃的悬浮液中，在 10min 后再加入碘甲烷（0.18g，1.29mmol），反应 30min。倾入 30ml 1mol/L 盐酸，用乙酸乙酯（2×50ml）提取。提取液用饱和盐水洗，干燥，浓缩。经层析分离，以50∶45∶5 的己烷-二氯甲烷-乙酸乙酯洗脱，得到的黄色油状物经二氯甲烷和己烷的混合液结晶，得 0.33g 化合物（Ⅳ），收率 72%，熔点 144～146℃。

化合物（Ⅳ）（0.56g，1.57mmol）溶于 30ml 四氢呋喃，加入 0.1g 10%钯-碳催化剂，在 0.345MPa 的氢压下加氢 2h。过滤，滤液浓缩，再经层析提纯，以 1∶1 的乙酸乙酯-己烷洗脱，得 0.5g 化合物（Ⅴ），收率 98%。

化合物（Ⅴ）（0.25g，0.77mmol）和 *N*-甲基吗啉（0.77mmol）溶于 3ml 二氯甲烷，在氮气保护下加入氯甲酸环戊基酯（0.11g，0.77mmol），搅拌 2h。倾入 1mol/L 盐酸，用乙酸乙酯提取。提取液用饱和盐水洗，干燥，浓缩。剩余黏稠油状物用层析提纯，以 3∶7 的乙酸乙酯-己烷洗脱，得 0.25g 化合物（Ⅵ），收率 74%。

化合物（Ⅵ）用氢氧化锂在室温进行水解，得到化合物（Ⅶ）。（Ⅶ）和邻甲基苯磺酰胺、在1-[3-(二甲胺基）丙基」-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐和 4-（二甲胺基）吡啶存在下，在二氯甲烷中缩合，可得扎夫司特，收率 69%，熔点 138～140℃。






**用途**　白三烯拮抗剂。用于治疗哮喘。

**生产厂家**　英国 Zeneca 开发，1996 年在爱尔兰上市。

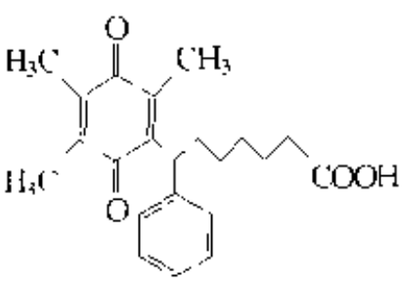
**参考资料**　[1] Merck Index 12th:10241; [2] Matassa V G, Maduskuie T P, Shapiro H S, Hesp B, Snyder D W, Aharony D, Krell R D and Keith R A. Evolution of a series of peptidoleukotriene antagonists: synthesis and structure/activity relationships of 1,3,5-substituted indoles and indazoles. J Med Chem, 1990, 33(6):1781～1790; [3] Bernstein P R, Brown F J, Matassa V G, et al. Heterocyclic amide derivatives and pharmaceutical use. US 4859692, 1989-08-22

## 11316　塞曲司特　Seratrodast　[112665-43-7]

**其它名称**　学名：(±)-ζ-(2,4,5-三甲基-3,6-二氧-1,4-环己二烯-1-基)苯庚酸；(±)-ζ-(2,4,5-Trimethyl-3,6-dioxo-1,4-cyclohexadien-1-yl)benzeneheptanoic acid

别名：塞拉司特；AA-2414；Abbott 73001；Bronica

**结构式**



**分子式**　$C_{22}H_{26}O_4$

**相对分子质量**　354.45

滴加化合物Ⅲ的 THF 溶液，滴毕在 15℃ 搅拌过夜。在搅拌下倾入冰水中，过滤收集沉淀，经水和乙酸乙酯洗后，在二氯甲烷和 6% 二乙胺的水溶液之间进行分配，分出有机层，经食盐水洗，干燥，浓缩。加入甲醇，再在剧烈搅拌下缓慢加入水，使析出结晶。过滤收集，得化合物Ⅳ，收率 65%。

化合物Ⅳ溶于甲苯，在 0℃ 缓慢加入 MeMgBr 的甲苯-THF 溶液，加毕在室温搅拌 4h，倾入冷的 12% 乙酸铵水溶液中，再加入乙酸。用乙酸乙酯萃取，萃取液经食盐水洗后干燥，浓缩。剩余物经提纯，得化合物Ⅴ，收率 62%。

化合物Ⅴ溶于二氯甲烷，加入叔丁基二甲基氯化硅、咪唑和 4-二甲胺基吡啶，在室温搅拌 3 天。然后加入甲苯，经层析提纯后得化合物Ⅵ。

化合物Ⅵ溶于二氯甲烷，加入二氢吡咯和三苯基溴化磷，回流 1d。加入甲苯，经层析提纯后得化合物Ⅶ。

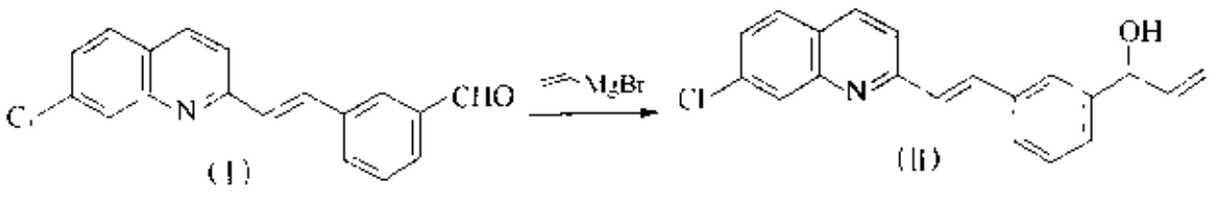
化合物Ⅶ溶于无水 THF，在 0℃ 缓慢加入四丁基氟化铵的 THF 溶液，所成溶液在冰箱中放置过夜，然后在室温放置 4h。加入 25% 的乙酸铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。萃取液经干燥后，层析提纯，得化合物Ⅷ，从化合物Ⅴ计的三步总收率为 81%。

化合物Ⅷ溶于二氯甲烷，在 -40℃ 加入甲磺酰氯和三乙胺，在 -40℃ 搅拌 30min，再在 0℃ 搅拌 1h。加入饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取。萃取液干燥，浓缩，剩余物含化合物Ⅸ直接用于下步反应。

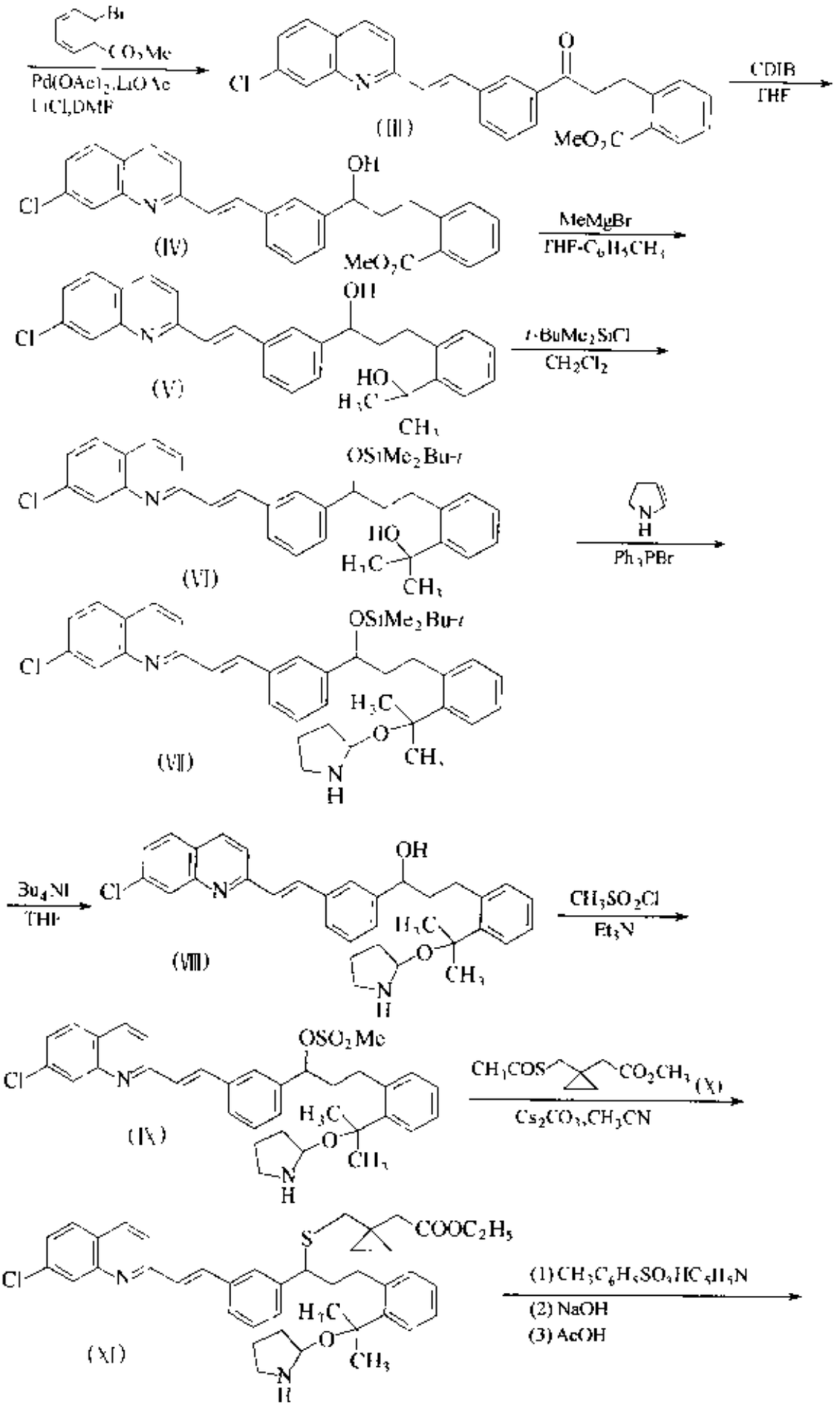
化合物Ⅹ溶于乙腈，滴加水合肼，在 0℃ 搅拌 1h。维持在 0℃，将其加到化合物Ⅸ和 $Cs_2CO_3$ 在乙腈的溶液。所成溶液在室温加热 5h 后，加入水，用乙酸乙酯萃取。萃取液经食盐水洗后干燥。浓缩，层析提纯，得化合物Ⅺ，收率 89%。

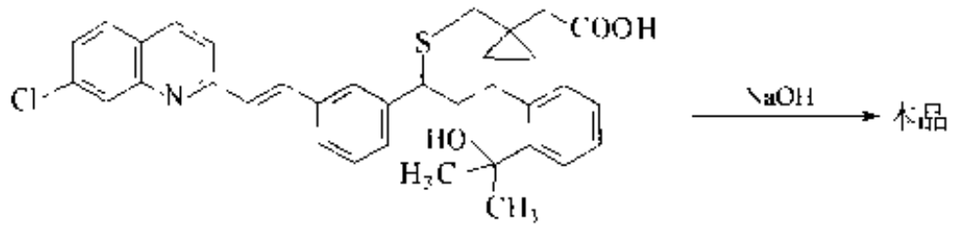
化合物Ⅹ和对甲苯磺酸吡啶盐溶于甲醇-THF 的混合溶液，在 60℃ 加热过夜。蒸出大部分甲醇，加入氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。萃取液用食盐水洗，干燥，浓缩。剩余物经硅胶提纯，得到的固体溶于甲醇-THF 混合溶液，冷至 0℃，加入氢氧化钠水溶液，在室温搅拌 2 天。蒸出大部分甲醇，用乙酸酸化至 pH～5。加入氯化铵水溶液，用乙酸乙酯萃取。萃取液经食盐水洗，干燥。浓缩后，经层析提纯，得莫特司特，收率 87%。

将莫特司特溶于乙醇，加入等量的 1mol/L 氢氧化钠。浓缩，剩余的油状物溶于水，冷冻-干燥得莫特司特单钠盐。




(Ⅰ)　　(Ⅱ)






**用途**　止喘药，选择性白细胞三烯 $D_4$ 受体拮抗剂。

**生产厂家**　美国默克公司（Merck & Co., Inc.）开发，1997 年在墨西哥上市。

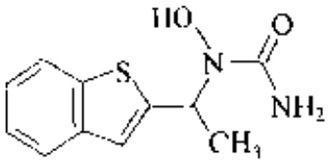
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6340;　[2] Belley M L, Leger S, Roy P, et al. Unsaturated hydroxyalkylquinoline acids as leukotriene antagonists. EP 480717, 1992-04-15; [3] Blackmond D G and Sun Y K. Electrochemical synthesis of 1, 1-dialkyl-cyclopropanes. GB 2313119, 1997-11-19

## 11318　齐留通　Zileuton　[111406-87-2]

**其它名称**　学名：N-(1-苯并[*b*]噻吩-2-基乙基)-*N*-羟基尿；N-(1-Benzo[*b*]thien-2-ylethyl)-N-hydroxyurea

别名：齐罗噻尿；A-64077；Abbott 64077；Leutrol；Zyflo

**结构式**

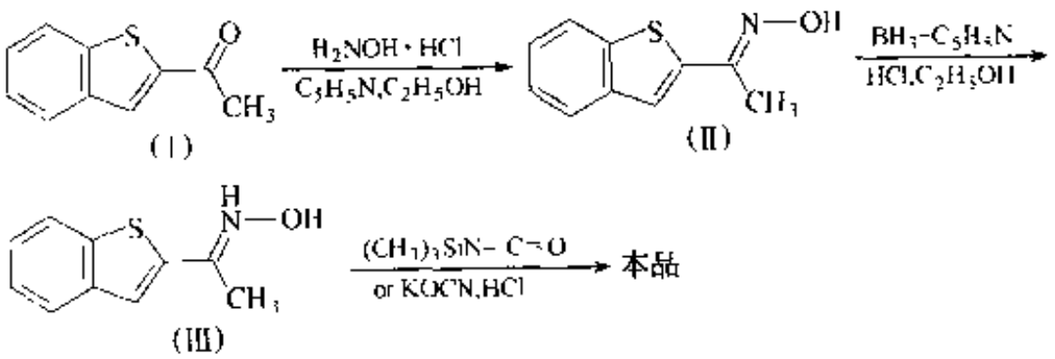



**分子式**　$C_{11}H_{12}N_2O_2S$

**相对分子质量**　236.29

**性状**　结晶，熔点 157～158℃。

**制法**　2-乙酰基苯并[*b*]噻吩（Ⅰ）溶于吡啶-乙醇（1∶1）溶液，加入盐酸羟胺在室温反应。然后往生成的肟（Ⅱ）的乙醇溶液中加入甲硼烷-吡啶络合物，再滴加 20% 氯化氢的乙醇溶液，还原得到羟胺（Ⅲ）。（Ⅲ）在二氧六环中加入三甲基硅烷基异氰酸酯，加热得到产物；（Ⅲ）或者和氰酸钾及盐酸水溶液反应，也得产物。




**用途**　能选择性地抑制 5-脂氧合酶的生物合成，用于哮喘。

**生产厂家**　美国阿伯特公司开发，1997 年在美国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 10253; [2] Summers Jr J B, Gunn B P and Brooks D W. In-

# 第十二章　消化系统用药

消化系统用药包括消化性溃疡治疗药、止吐及催吐药、泻药及止泻药、利胆药、抗胰腺炎药物、肝病用药。

## 第一节　消化性溃疡治疗药

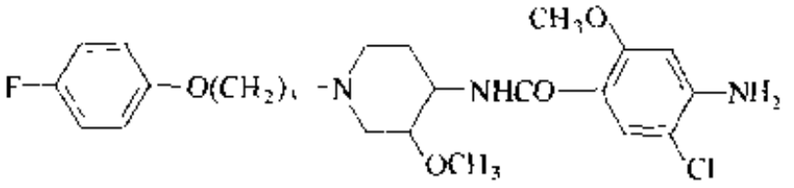
消化性溃疡包括胃和十二指肠溃疡，是消化系统中常见的疾病，按作用机理和特点，消化性溃疡治疗药可分为：(1) 抑制攻击因子类药物，包括组胺 $H_2$ 受体拮抗剂、M 胆碱受体阻断剂、质子泵抑制剂、抗胃泌素类和抗酸药等。其中质子泵抑制剂是近年来发展的药物。质子泵抑制剂，即 $H^+$-$K^+$-ATP 酶抑制剂，对基础胃酸、夜间胃酸、五肽胃泌素和试餐等刺激的胃酸分泌有极明显的抑制作用，是目前应用的作用最强的一类胃酸抑制剂，有良好的发展前景。抗胃泌素类药如丙谷胺等。抗酸药多为无机弱碱类化合物，此处不介绍。(2) 增强防御因子药物，包括粘膜保护药和细胞保护药等。细胞保护药为一些前列腺素药物，如米索前列醇和恩前列醇等，此类药物在激素中介绍。(3) 胃动力促进药，如西沙必利等。(4) 慢性溃疡性结肠炎治疗药，如 5-氨基水杨酸等。(5) 其它各种药物。新出现的溃疡治疗药有很多，其结构也各异。

### 12103　西沙必利　Cisapride　[81098-60-4]

**其它名称**　学名：顺式-4-氨基-5-氯-*N*-[1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-甲氧基-4-哌啶基]-2-甲氧基苯甲酰胺；*cis*-4-Amino-5-chloro-*N*-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide

别名：普瑞博思；Prepulsid；Risamal；Acenalin；R-51619；Alimix；Cipril；Propulsin

**结构式**

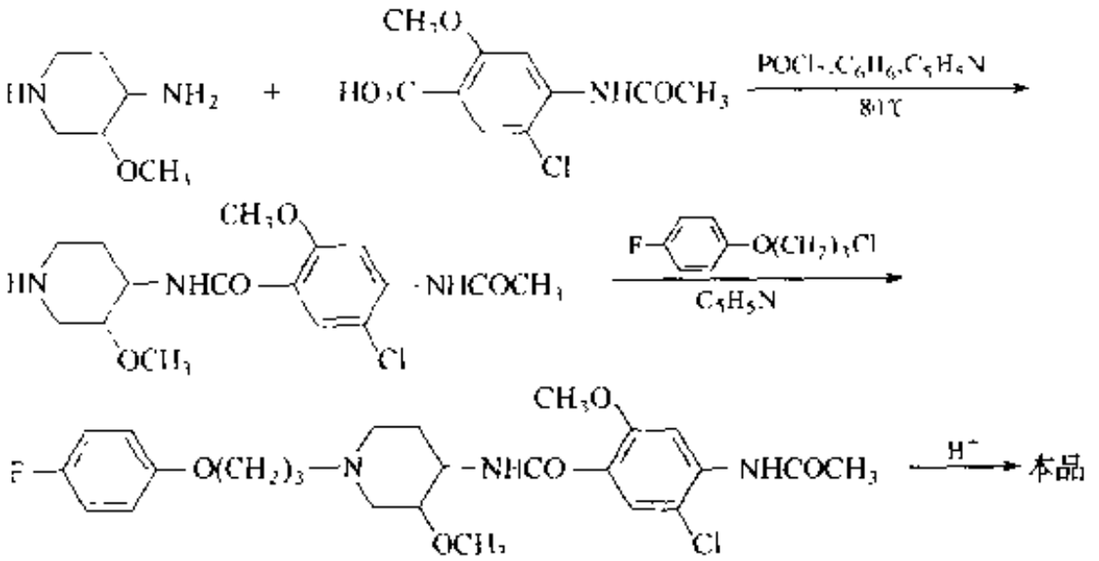


**分子式**　$C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$　　**相对分子质量**　465.95

**性状**　单水合物：从 2-丙醇结晶，熔点 109.8℃。(+) 型：熔点 129℃。(−) 型：熔点 125℃。(±) 型：熔点 131−133℃。

**制法**　3-甲氧基-4-氨基哌啶和 4-乙酰氨基-2-甲氧基-5-氯苯甲酸脱水酰胺化，生

成 4-乙酰氨基-2-甲氧-5-氯-*N*-（3-甲氧基-4-哌啶基）苯甲酰胺，再和对氟苯氯丙醚进行氮上的烷基化反应，酸化水解生成西沙必利。




**用途**　胃肠动力药，能加强并协调胃肠道运动，防止食物的滞留及反流，因而有止吐效果。还有强安定作用，可作为精神病的治疗。无多巴胺受体的阻断和直接刺激胆碱能受体的作用，因而无相应的副作用。用于胃轻瘫、胃-食道反流、上消化道不适、慢性便秘、假性肠梗阻等。

**生产厂家**　Jessen Pharm NV 公司开发，1989 年 7 月在日本上市。

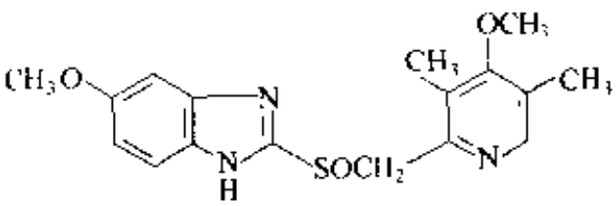
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：2377；　[2] Van Daele G. Novel *N*-(3-hydroxy-4-piperidiryl) benzamide derivatives. EP 76530，1983-04-13

## 12104　奥美拉唑　Omeprazole　[73590-58-6]

**其它名称**　学名：5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰]-1*H*-苯并咪唑；5-Methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

别名：洛赛克；Losec；奥咪拉唑；亚砜咪唑；Mepral；Omepral；H-168/68；Antra；Gastroloc；Mopral；Omeprazen；Parizac；Pepticum；Prilosec

**结构式**



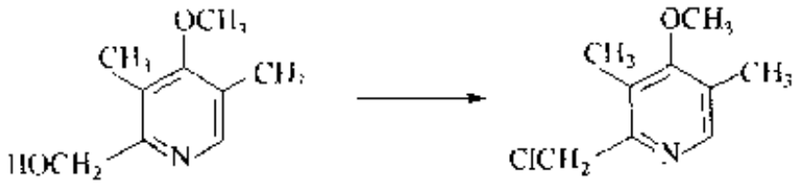

**分子式**　$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

**相对分子质量**　345.42

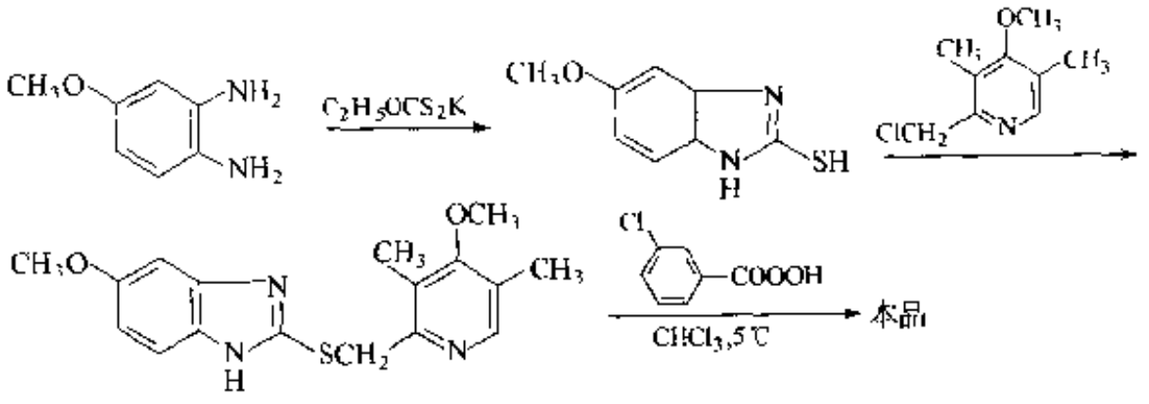
**性状**　从乙腈结晶，熔点 156℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（g/kg）：0.08，>0.05静脉注射；>4，>4 口服。

**制法**　3,5-二甲基-2-羟甲基-4-甲氧基吡啶经氯化，生成 2-氯甲基-3,5-二甲基-4-

甲氧基吡啶。



4-甲氧基1,2-苯二胺和黄原酸钾反应，生成2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑，再和上面得到的吡啶衍生物反应，生成2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-5-甲氧基-1*H*-苯并咪唑，最后在氯仿中，5℃下，用间氯过苯甲酸氧化，得到奥美拉唑。粗品奥美拉唑可用乙腈重结晶。



**用途**　质子泵抑制剂，即壁细胞内 $H^+$-$K^+$-ATP 酶抑制剂。有强而持久的抑制基础胃酸及食物、五肽胃酸泌素所致的胃酸分泌的作用。显效快，可逆，且无 $H_2$ 受体拮抗剂诱发精神方面的副作用。用于胃及十二指肠溃疡、反流性或糜烂性食管炎、佐-埃二氏综合征等，对用 $H_2$ 受体拮抗剂无效的胃和十二指肠溃疡也有效。

**生产厂家**　默克、唐及瑞典 Astra 公司开发，1988 年 2 月在瑞典上市。上海申隆制药厂。

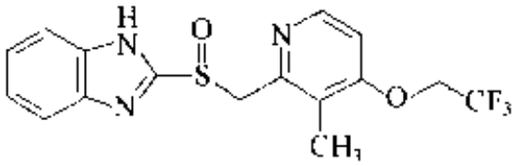
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6977；[2] 颜国和，王飞武. 奥美拉唑合成路线图解. 中国医药工业杂志，1991，22(6)：283～284；[3] Junggren U K and Sjoestrand S E. Gastric acid secretion inhibiting substituted 2-(2-benzimidazolyl) pyridines, pharmaceutical preparations containing same, and method for inhibiting gastric acid secretion. US 4255431，1981-03-10

## 12105　兰索拉唑　Lansoprazole　[103577-45-3]

**其它名称**　学名：2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰]-1*H*-苯并咪唑；2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

别名：郎索那唑；A-65006；AG-1749；Agopton；Lanzor；Ogast；Takepron；Zoton

**结构式**



**分子式**　$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

**相对分子质量**　369.37

**性状**　结晶，熔点 178～182℃（分解）。

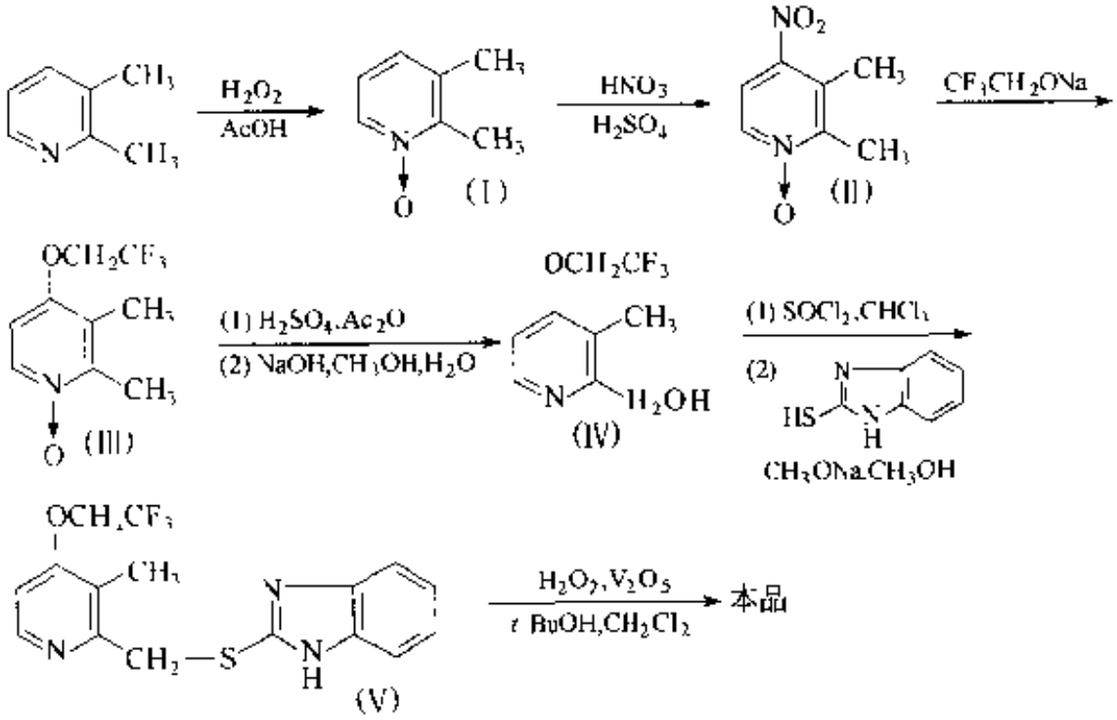
**制法**　往2,3-二甲基吡啶中加入冰乙酸和部分 30% 双氧水，加热后再补加剩下的双氧水。反应结束后，减压蒸出溶剂，得化合物（Ⅰ）。将其缓慢加入混酸中，加热，得硝化产物（Ⅱ）。

三氟乙醇的溶液在碱性条件下反应数小时，滴入硝化产物（Ⅱ），加热得到取代产物（Ⅲ）。

往取代产物（Ⅲ）中，滴入乙酸酐和浓硫酸，加热。减压抽去溶剂，残物加入甲醇、水和氢氧化钠配成的溶液，调至碱性，室温反应。得化合物（Ⅳ）。

化合物（Ⅳ）溶于氯仿，滴入二氯亚砜，回流。减压蒸出溶剂，加入甲醇待用。另外加入 2-巯基苯并咪唑和甲醇钠的甲醇溶液，回流，降温后，滴入待用的甲醇溶液，回流得化合物（Ⅴ）。

化合物（Ⅴ）溶于二氯甲烷，缓慢滴入双氧水、五氧化二钒和叔丁醇所成的溶液。反应结束后，加入 0.5% 硫代硫酸钠溶液，剧烈搅拌。处理后得兰索拉唑。



**用途**　苯并咪唑衍生物，是第二个质子泵抑制剂。用于反流性食管炎、胃溃疡、十二指肠溃疡。

**生产厂家**　日本武田药品公司开发，1992 年上市。法国 1991 年上市。

**参考资料**　[1] 王瑞彬，阮金兰，丁惟培，张纯，舒慧，李德荣. 质子泵抑制剂——兰索

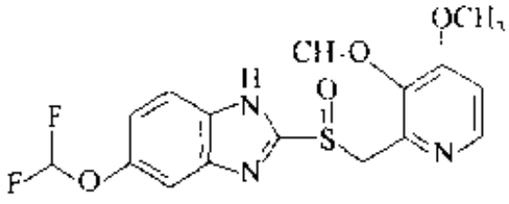
拉唑的合成. 中国药物化学杂志, 1995, 5(2): 146－149; [2] Merck Index 12th: 5373; [3] Nohara A and Maki Y. Pyridine derivatives and their production. EP 174726, 1986-03-19

## 12106　泮托拉唑　Pantoprazole　[102625-70-7]

**其它名称**　学名：5-(二氟甲氧基)-2-[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1*H*-苯并咪唑；5-(Difluoromethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole

别名：泮托帕唑；潘多拉唑；SKF-96022；BY-1023

**结构式**



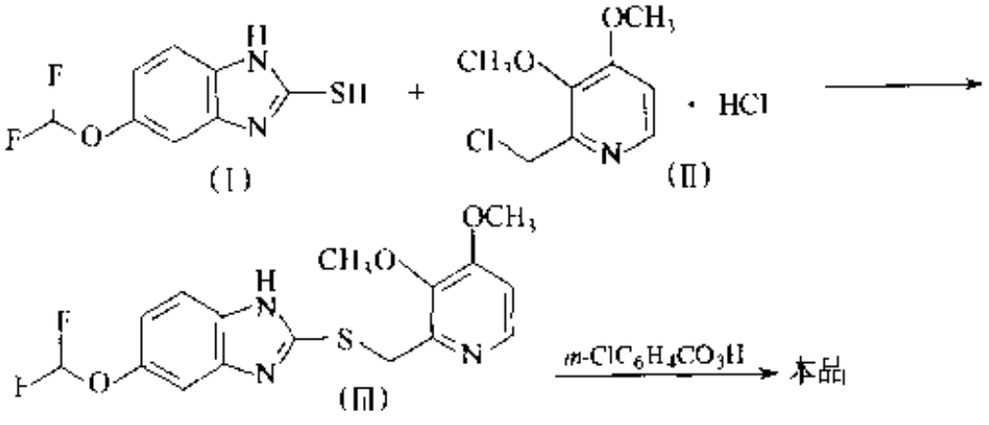
**分子式**　$C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$

**相对分子质量**　383.38

**性状**　类白色固体，熔点 139～140℃（分解）。$pKa_1$ 3.92；$pKa_2$ 8.19。

泮托拉唑钠(Pantoprazole Sodium)：$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$。[138786-67-1]。白色至类白色固体，熔点＞130℃(分解)。UV 最大吸收(甲醇)：289nm(ε16400)。

**制法**　2-巯基-5-二氟甲氧基-1*H*-苯并咪唑（Ⅰ）和 2-氯甲基-3,4-二甲氧基吡啶盐酸盐缩合，生成物（Ⅲ）再用间氯过苯甲酸氧化，即得产物。



**用途**　抗溃疡药物。胃的质子泵抑制剂。

**生产厂家**　Byk Gul. Den 开发。辽宁锦州制药一厂，湖南岳阳制药三厂，杭州中美华东制药有限公司。

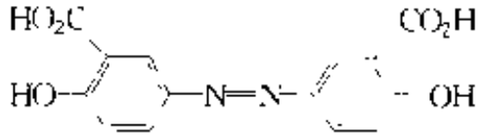
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7146; [2] Kohl B, Sturm E and Rainer G. Fluoroalkoxy substituted benzimidazoles useful as gastric acid secretion inhibitors. US 4758579, 1988-07-19

## 12107　奥沙拉秦　Olsalazine　[15722-48-2]

**其它名称**　学名：3,3′-偶氮双(6-羟基苯甲酸)；3,3′-Azobis(6-hydroxybenzoic acid)

别名：奥柳氮；C.I.Mordant Yellow 5；Azodisal；Azodisal Sodium；Disodium Azodisalicylate；C.I.14130；Ph-CJ-91B；Dipentum

**结构式**

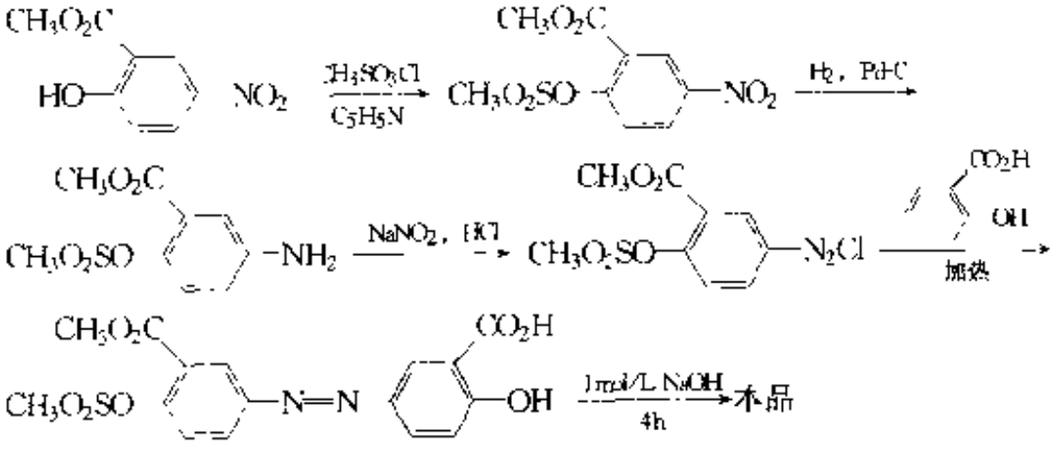


**分子式**　$C_{14}H_{10}N_2O_6$

**相对分子质量**　302.24

**性状**　奥沙拉秦二钠盐（Olsalazine Disodium）：$C_{14}H_8N_2Na_2O_6$。黄色粉末。溶于水，略溶于乙醇。熔点＞300℃。

**制法**　98.5g 2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯和 68.5g 甲磺酰氯反应，酰化为磺酸酯，再氢化还原硝基为氨基，生成 5-氨基-2-甲磺酰氧基苯甲酸甲酯。然后重氮化，再和水杨酸偶合，最后水解得到 12.8g 奥沙拉秦。奥沙拉秦可转化为其二钠盐，纯度 99%。



**用途**　溃疡性结肠炎治疗药。在结肠中释放出二分子的 5-氨基水杨酸而发挥作用。毒性很低。适用于溃疡性结肠炎的长期治疗。

**生产厂家**　瑞典 Pharmacia AB公司开发，1987 年底在丹麦上市。

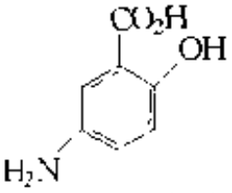
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6976; [2] Agback K H, Natvig T and Truelove S C. Use of 3,3'-azo-bis- (6-hydroxybenzoic acid) as drug and pharmaceutical compositions containing the same US 4559330, 1985-12-17; [3] Lambert H J and Pitzele B S. Method and compounds for treating inflammatory bowel disease. US 4312806, 1982-01-26

## 12108　美沙拉秦　Mesalazine　[89-57-6]

**其它名称**　学名：5-氨基-2-羟基苯甲酸；5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

别名：氨水杨酸；马沙拉嗪；5-氨基水杨酸；Fisalamine；Mesalamine；*m*-Aminosalicylic acid；5-ASA；Asacol；Asacolitin；Claversal；Lixacol；Mesasal；Pentasa；Rowasa；Salofalk；Mesalazine（许多杂志中使用但无从考证）

**结构式**



**分子式**　$C_7H_7NO_3$

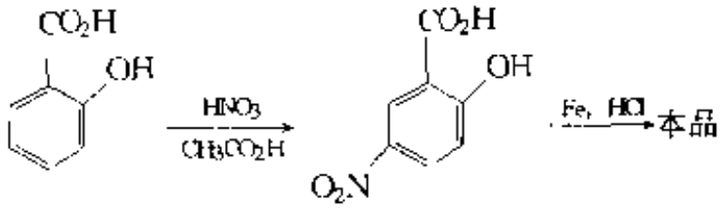
**相对分子质量**　153.14

**性状**　白色至粉红色结晶，熔点约 280℃（分解）。溶于盐酸，略溶于热水、微

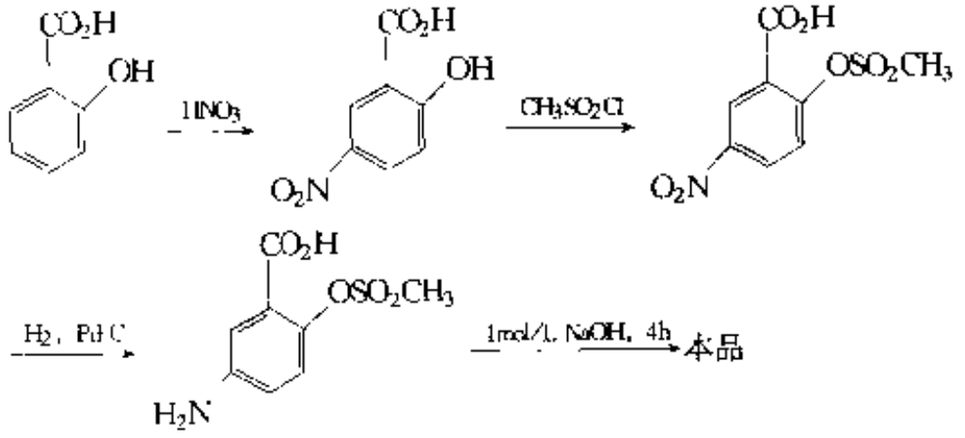
溶于冷水或乙醇。

**制法**　方法 1：水杨酸和水混合后，在 50℃和搅拌下，缓慢滴加 68% 硝酸和冰醋酸的混合液，再升温至 70～80℃反应。将反应液倾入水中，于 5℃放置。过滤，滤饼用热水重结晶，得 5-硝基水杨酸固体，收率 40%。

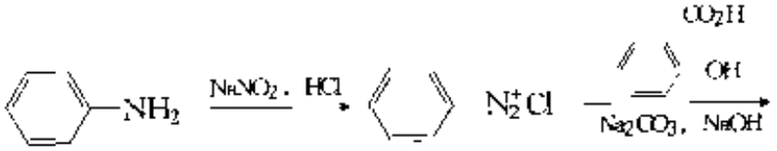
在 60℃，往盐酸溶液中加入铁粉。加热煮沸后，加入 1/4 的 5-硝基水杨酸。剧烈搅拌后，将其余硝基物和铁粉分批交替加入。加毕，于 102℃反应。趁热用 50% 氢氧化钠调至强碱性，过滤。滤饼用热水洗，滤液和洗液合并后，加入保险粉，用 40% 硫酸酸化至 pH 值 4。冷却，过滤，干燥，将其和亚硫酸氢钠溶于热水，和活性炭一起煮沸。热过滤，滤饼用少量热水洗。滤液和洗液合并，在 5℃放置。滤集结晶，用冰水充分洗涤，干燥，得白色针状的美沙拉秦结晶，熔点 278℃（分解）。

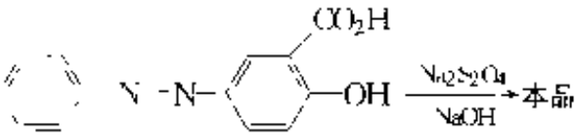



方法 2：水杨酸经硝化得 5-硝基水杨酸后，再和甲磺酰氯反应以对酚羟基进行保护，然后氢化还原硝基为氨基，最后水解得到美沙拉秦。

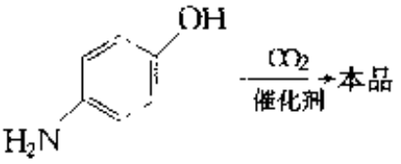



方法 3：苯胺经重氮化得重氮盐，将其加入水杨酸、碳酸钠和 40% 氢氧化钠的溶液中，在 0～6℃剧烈搅拌，并保持 pH 值为 8。过滤，饱和食盐水洗，压干。溶入 40% 氢氧化钠溶液，在 80～85℃加入保险粉。待溶液完全褪色后，水蒸气蒸馏蒸除苯胺，过滤。滤液用浓盐酸调至 pH 值 6～6.5，放置过夜。过滤，冷水洗涤，干燥后的粗品溶于水，滴加浓盐酸至溶解，再加入活性炭，加热至沸。过滤，冷却，用稀氢氧化钠调至 pH 值 2～3。过滤，冷水洗涤，常温真空干燥，得灰白色的美沙拉秦固体，熔点 278℃（分解），总收率 45.9%。





方法 4：对氨基苯酚和适量催化剂，在 2.0～3.0MPa 的 $CO_2$ 压力和 130～190℃下搅拌，冷至室温，加入水和保险粉，搅拌。冷至 0～3℃，滤去不溶物，水洗。洗液和滤液合并，用盐酸调至 pH 值 3～4，过滤，水洗，得美沙拉秦粗品。向粗品加入水、碳酸氢钠和亚硫酸氢钠，热至 50～60℃全溶后，加入活性炭煮沸。过滤，冷却，稀盐酸调至 pH 值 3.5。过滤，水洗，干燥，得灰白色的精品，收率 91.1%，含量 99.2%。



**用途**　溃疡性结肠炎治疗药。

**生产厂家**　瑞士 Pharmacia AB 公司开发，1985 年上市。SK 和 Fening 公司开发，1987 年被美国 FDA 批准为治疗结肠炎药物。广州医药工业研究所实验车间，黑龙江佳木斯制药厂。

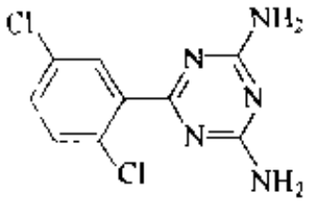
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5964；[2] 颜廷仁，武引文，耿慧琳，陈新平，张东群. 马沙拉嗪合成工艺的改进　中国医药工业杂志，1994，25(12)：539～540；[3] 朱锦江，韩翠琳，傅广建. 马沙拉嗪的合成. 中国医药工业杂志，1991，22(7)：295，301；[4] 任红玉，李惠金，徐大江，于盛海. 马沙拉嗪的另一合成法. 中国医药工业杂志，1995，26(12)：531～532；[5] 莫芬珠，史益强，赵次英，黄传绪. 马沙拉嗪的合成新方法. 中国医药工业杂志，1997，28(8)：341～342

## 12109　伊索拉定　Irsogladine　[57381-26-7]

**其它名称**　学名：2,4-二氨基-6-(2,5-二氯苯基)-1,3,5-三嗪；2,4-Diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-1,3,5-triazine

别名：Dicloguamine；MN-1695；Gaslon

**结构式**



**分子式**　$C_9H_7Cl_2N_5$

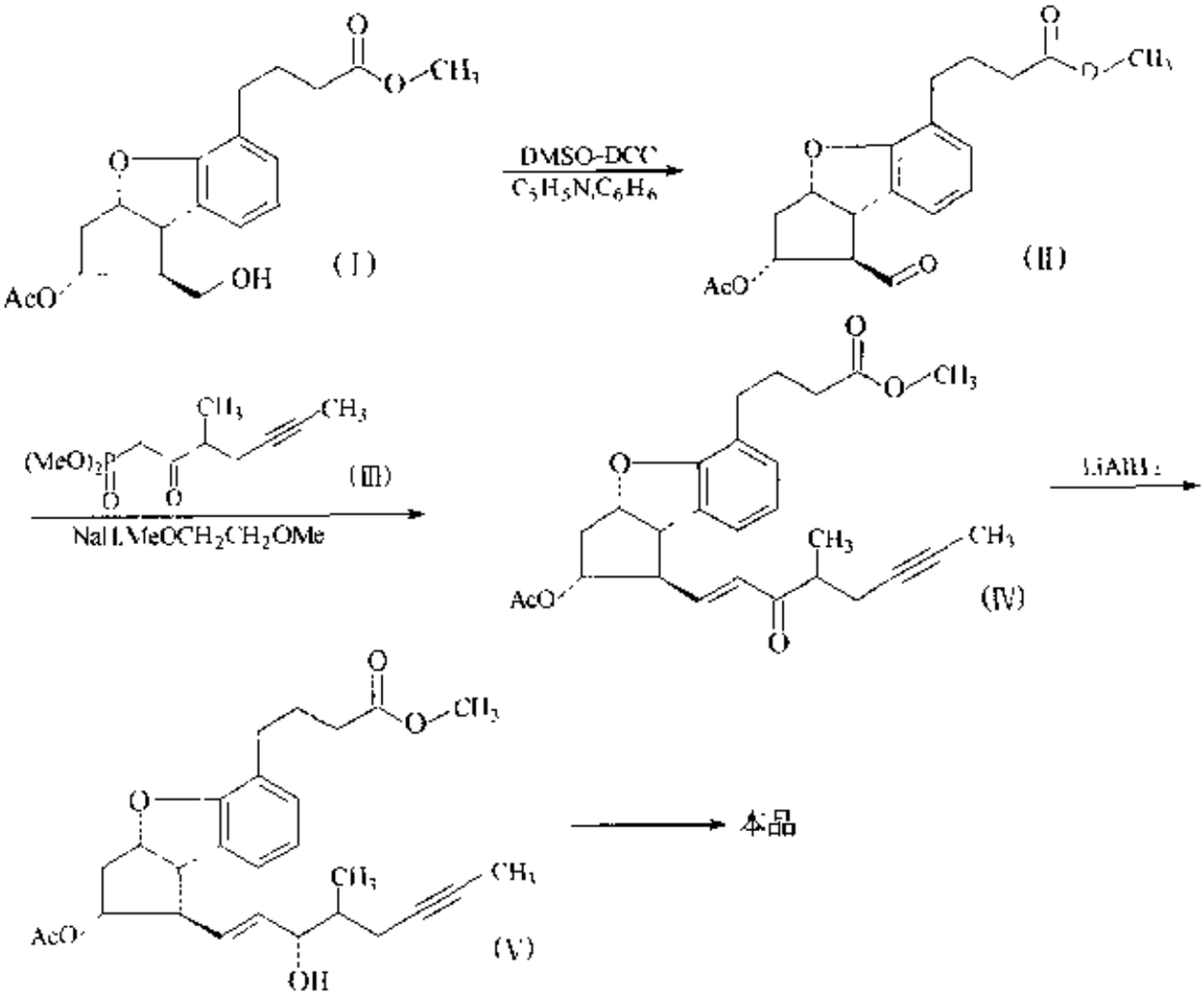
**相对分子质量**　256.09

**性状**　从二氧六环得无色结晶，熔点 268～269℃。

马来酸伊索拉定（Isogladine Maleate）：$C_9H_7Cl_2N_5 \cdot C_4H_4O_4$。[84504-69-8]。白色或无色结晶或结晶性粉末，无臭，味稍苦。略溶于甲醇、乙醇、无水醋酸或乙酸甲酯，极微溶于乙酸乙酯或乙醚，不溶于氯仿或水。熔点 205℃（分解）。急性

极易溶于甲醇，易溶于乙醇或水，较易溶于异丙醇，几不溶于乙醚。

**制法**　醇（Ⅰ）用二甲亚砜-二环己基碳化二亚胺（DCC）在无水苯和吡啶中，氧化脱氢得到醛（Ⅱ）；然后在氩气保护下，立刻加入膦化物（Ⅲ）和氧化钠在乙二醇二甲醚中的溶液，缩合得到化合物（Ⅳ），收率80%。（Ⅳ）用氢化铝锂还原，得到44%的化合物（Ⅴ），最后水解得到贝前列素。




**用途**　用于慢性动脉闭塞症的溃疡、疼痛及冷感。

**生产厂家**　日本东丽公司开发，1992年上市。

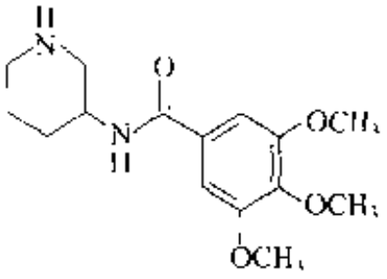
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1190；[2] Ohno K，et al. Preparation of 5,6,7-trinor-4,8-inter-*m*-phenylene $PGI_2$ derivatives. WO 9010003，1990-09-07；[3] Ohno K，Nagase H，Matsumoto K，et al. 5,6,7-Trinor-4,8-inter-*m*-phenylene prostaglandin $I_2$ derivatives useful in anti ulcer，hypotensive and platelet aggregation inhibiting compositions. US 4474802，1984-10-02

## 12111　曲昔派特　Troxipide　[99777-81-8]

**其它名称**　学名：(±)-3,4,5-三甲氧基-*N*-3-氮杂环己基苯甲酰胺；(±)-3,4,5-Trimethoxy-*N*-3-piperidinylbenzamide

别名：KU-54；Aplace

**结构式**

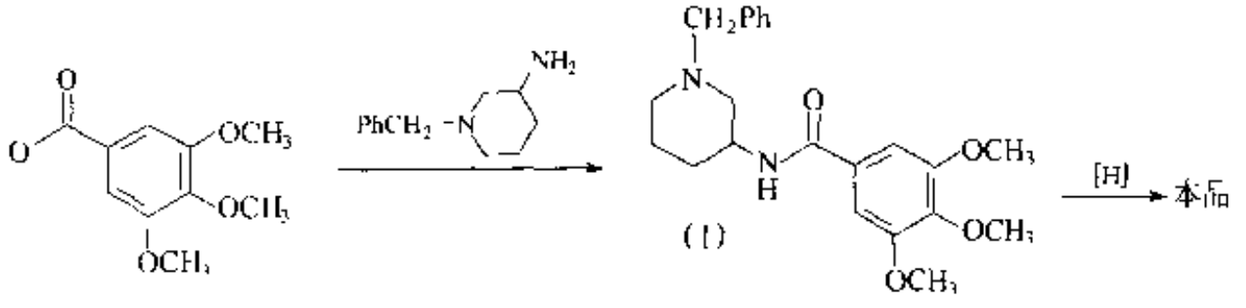


**分子式**　$C_{15}H_{22}N_2O_4$

**相对分子质量**　294.35

**性状**　白色结晶性粉末，无臭，味苦。从乙腈得针状结晶，熔点 179～181.5℃。易溶于冰醋酸，溶于甲醇或氯仿，较难溶于乙醇，难溶于丙酮或水，几不溶于乙醚。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：2220，2000，500，2100 口服；1600、1550，>4150，>4150 皮下注射；300，305，340，340 腹腔注射。

**制法**　3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯和 3-氨基-N-苄基哌啶反应，得化合物（Ⅰ），收率 67.2%。（Ⅰ）再氢解脱去苄基，得曲昔派特，收率 72.3%。



**用途**　能增加胃粘膜血流，使胃粘液构成成分正常化，增加前列腺素，增强防御因子，促进胃溃疡部位的修复作用。用于胃溃疡。

**生产厂家**　韩国 Yang-gin 公司开发，1986 年上市。

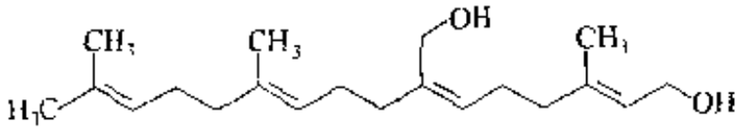
**参考资料**　Merck Index 12th: 9921

## 12112　普劳诺托　Plaunotol　[64218-02-6]

**其它名称**　学名：(*E*,*Z*,*E*)-7-羟甲基-3,11,15-三甲基-2,6,10,14-十六碳四烯-1-醇；(*E*,*Z*,*E*)-7-Hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

别名：CS-684；Kelnac；Kelnal；Plaugenol

**结构式**



**分子式**　$C_{20}H_{34}O_2$　　**相对分子质量**　306.49

**性状**　淡黄色油状物，有芬香，味苦，溶于苯、丙酮、醇或醚，不溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（μl/kg，1μl 相当于本品精制油 0.95mg）：8800，8180、10900，11200 口服；35500，44000，29500，35000 皮下注射。

**制法**　从泰国大戟科巴豆属植物 *Croton sulblyratus* Kurz 的茎叶中（商品为 Plau-

noi）提取的有效成分。81.5kg 商品 Plau-noi 经粉碎，用丙酮回流提取 3 次。提取液浓缩后，剩余物溶于 10L 80% 甲醇水溶液，用 *n*-己烷洗。甲醇层经浓缩后，在剧烈搅拌下倾入 40L 苯。苯溶液经浓缩后，剩余物用乙醚提取。乙醚溶液用 3kg 硅胶柱层析，苯和乙酸乙酯洗脱，得 53g 普劳诺托。

上述经乙醚提取后的不溶物，用 5kg 硅胶层析，氯仿和甲醇洗脱，可得到 12g Furanoditerpene A［熔点 180～181℃，$[\alpha]_D^{20}$ －142°（*C*－1.0，丙酮）］和 28g Furanoditerpene B［熔点 170～172℃，$[\alpha]_D^{20}$ －144°（*C*＝1.0，丙酮）］，它们和普劳诺托的活性相同。

同样对普劳诺托的全合成做了尝试。

**用途**　防御因子增强型抗溃疡药。用于胃溃疡。

**生产厂家**　日本三共株式会社研究所开发，1986 年上市。

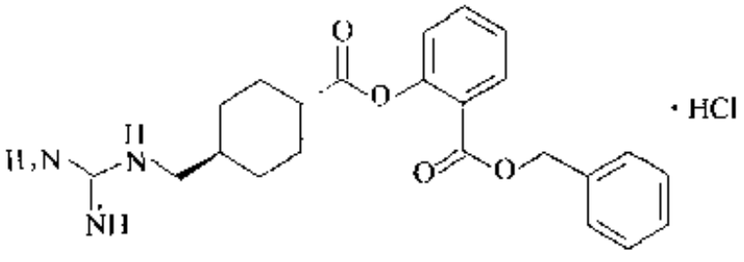
**参考资料**　[1] Ogiso A, Kitazawa E, Kurabayashi M, Sato A, Takahashi S, Noguchi H, Kuwano H, Kobayashi S and Mishima H. Isolation and structure of antipeptic ulcer diterpene from thai medicinal plant. Chem Pharm Bull, 1978, 26(10): 3117～3123; [2] Merck Index 12th: 7692; [3] Mishima H, Ogiso A and Kobayashi S. Polyprenyl derivatives. US 4059641, 1977-11-22

## 12113　盐酸贝奈克酯　Benexate Hydrochloride　[78718-25-9]

**其它名称**　学名：2-[反式-4-(胍甲基)环己基甲酸]苯甲酸苄酯盐酸盐；(2′-Benzyloxycarbonyl)phenyl *trans*-4-(guanidinomethyl)cyclohexanecarboxylate hydrochloride

别名：盐酸苄奈酸酯

**结构式**



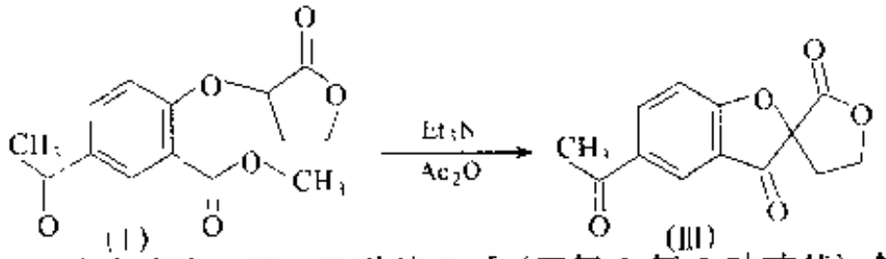
**分子式**　$C_{23}H_{28}ClN_3O_4$　　**相对分子质量**　445.95

**性状**　从甲醇-乙醚结晶，熔点 83℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠（mg/kg）：＞10000，＞10000 口服；＞5000，＞5000 皮下注射；738，835 腹腔注射。急性毒性 $LD_{50}$ 狗（mg/kg）：＞5000 口服。

**制法**　以反式-4-（氨甲基）环己基甲酸为原料。

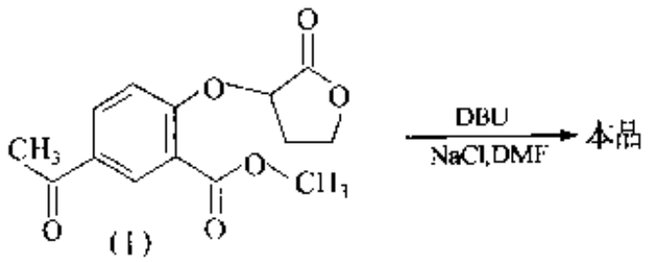
甲基异硫脲二硫酸盐（10.0g，0.07mol）溶于 36ml 水，在冰浴冷却和搅拌下，加入 36ml 2mol/L 氢氧化钠，再滴加反式-4-（氨甲基）环己基甲酸（10.8g，0.069mol）在 54ml 沸水的溶液。在室温放置过夜，然后冰浴冷却 1h，过滤收集析出的沉淀，用冷水洗，得 11.4g 反式-4-(胍甲基)环己基甲酸，收率 83%，熔

丙酮（5:1，体积比）洗脱。收集第二组分洗脱液，用甲醇重结晶，得化合物（Ⅲ），收率47%。



方法2：一步合成法。以5-乙酰基-2-［（四氢-2-氧-3-呋喃基）氧］苯甲酸甲酯（化合物（Ⅰ））为原料，可一步反应得到螺佐呋酮，但对试剂要求较高。

将4.17g 1,5-二氮双环［5.4.0］-1-烯-5（DBU）和67g氯化钠溶于1L二甲基甲酰胺，在150℃和搅拌下，于2h内滴加5-乙酰基-2-［（四氢-2-氧-3-呋喃基）氧］苯甲酸甲酯（278g，1mol）在1.8L二甲基甲酰胺的溶液，加毕再搅拌2h。减压蒸去溶剂，剩余物用水稀释后，用二氯甲烷提取。提取液洗涤，干燥，通过硅胶进行脱色。二氯甲烷溶液减压浓缩，产生的结晶再用乙醇重结晶，得136g螺佐呋酮，收率67%，熔点106～107℃。



**用途**　用于胃溃疡。

**生产厂家**　日本武田药品公司开发，1987年上市。

**参考资料**　[1] Watanabe M, Kawada M, Takamoto M, Imada I and Noguchi S. Spirocyclopropane compounds. V. One-step synthesis of 5-acetylspiro［benzofuran-2(3*H*), 1′-cyclopropan］-3-one. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3373～3377; [2] Kawada M, Watanabe M, Okamoto K, Sugihara H, Hirata T, Maki Y, Imada I and Sanno Y. Spirocyclopropane compounds. Ⅲ. Synthesis of spiro［benzofuran-2(3*H*), 1′-cyclopropan］-3-ones for evaluation as gastric antisecretory and antiulcer agents. Chem Pharm Bull, 1984, 32(9): 3532～3550; [3] Merck Index 12th: 8918

## 12115　西尼必利　Cinitapride　[66564-14-5]

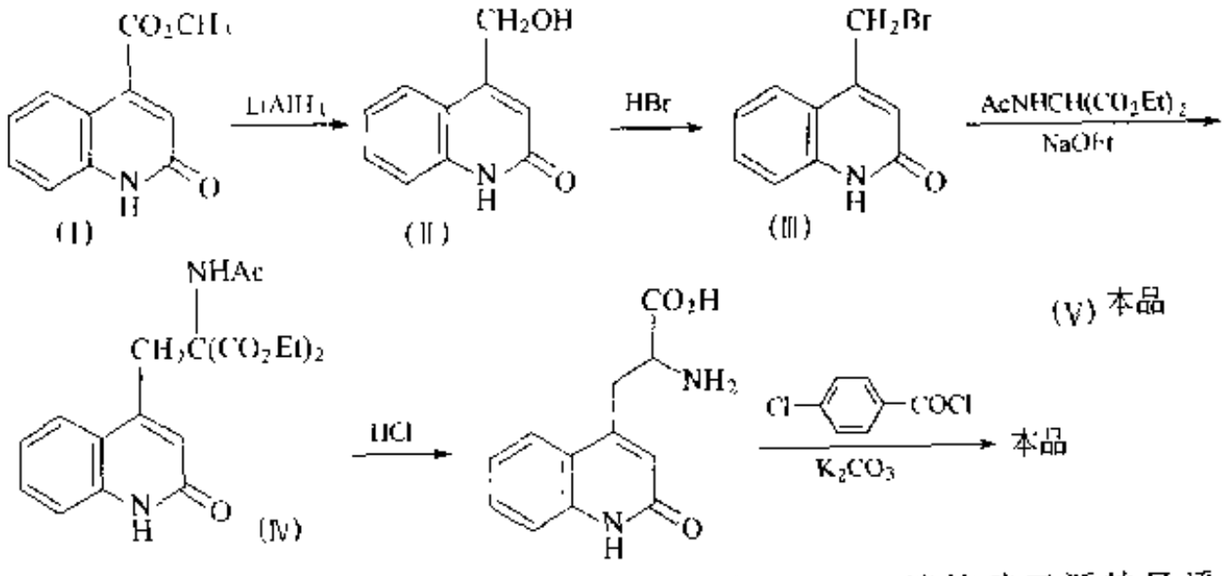
**其它名称**　学名：4-氨基-*N*-［1-(3-环己烯-1-基甲基)-4-哌啶基］-2-乙氧基-5-硝基苯甲酰胺；4-Amino-*N*-［1-(3-cyclohexen-1-ylmethyl)-4-piperidinyl］-2-ethoxy-5-nitrobenzamide

别名：LAS-17177；Cidine

2h。减压浓缩，剩余物倾入水。过滤收集析出的沉淀，用乙醇重结晶，得 13.0g 无色棱状结晶的化合物（Ⅳ），收率 69%，熔点 224～226℃（分解）。

化合物（Ⅳ）（5.0g，13mmol）悬浮于 150ml 20%盐酸，回流 9h。减压浓缩至干，剩余物用乙醇-水重结晶，得 3.2g 无色棱状结晶的化合物（Ⅴ），收率 89%，熔点 220～225℃（分解）。

化合物（Ⅴ）（2.7g，10mmol）和碳酸钾（4.2g，30mmol）溶于 100ml 丙酮和 20ml 水的混合溶液，在冰浴冷却和搅拌下，滴入对氯苯甲酰氯（2.1g，12mmol），再搅拌 2h。减压蒸去丙酮，剩余液用稀盐酸酸化。过滤收集析出的沉淀，用甲醇-水重结晶，得 1.8g 白色粉末状的瑞巴派特，收率 49%，熔点 288～290℃（分解）。




2.（－）-构型的制备。从消旋体拆分而得。21.6g 消旋瑞巴派特悬浮于 1100ml 甲醇，加入 23g（　）-二甲马钱子碱（brucine），形成的澄清溶液在室温下搅拌 4h，再冷却过夜。过滤收集析出的沉淀，用冷甲醇洗。再重结晶 4 次得 7.6g 纯的盐，$[\alpha]_D^{20}$ +60.4°（$C$=1.0，氯仿）。将 10%盐酸加到该盐的甲醇悬浮液中，过滤析出的沉淀，用水洗。然后用二甲基甲酰胺-水重结晶 3 次，得 1.6g 无色针状结晶的（－）-构型的瑞巴派特，收率 14.8%，熔点 305～306℃，$[\alpha]_D^{20}$ −116.7°（$C$−1.0，二甲基甲酰胺）。

3.（＋）-构型的制备。将从上述（－）-构型的制备中第 1 次母液中得到的固体溶于甲醇，加入 10%盐酸。过滤析出的沉淀，水洗后，悬浮于甲醇，再加入（－）-二甲马钱子碱，在室温搅拌 1h。过滤除去不溶物，往滤液中加入浓盐酸。过滤收集析出的沉淀，水洗。用二甲基甲酰胺-水重结晶 4 次，得 3g 无色针状结晶的（＋）-构型的瑞巴派特，收率 27.8%，熔点 305～306℃（分解），$[\alpha]_D^{20}$ +116.9°（$C$−1.0，二甲基甲酰胺）。

**用途**　用于胃溃疡。

**生产厂家**　日本大冢制药公司开发，1990年9月上市。

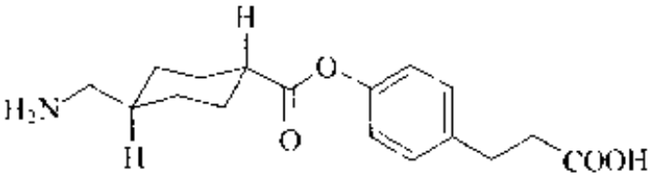
**参考资料**　[1] Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, Morita S, Kanbe T and Nakagawa K. Studies on 2(1*H*) quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-quinolinon-4-yl] propionic acid and related compounds. Chem Pharm Bull, 1985, 33(9):3775-3786; [2] Uchida M, Tabusa F, Komatsu M, Morita S, Kanbe T and Nakagawa K. Studies on 2(1*H*)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. Synthesis and antiulcer activities of optically active α-amino acid derivatives of 2(1*H*)-quinolinone and oxindole. Chem Pharm Bull, 1987, 35(2):853~856; [3] Merck Index 12th: 8296; [4] Uchida M, Komastu M and Nakagawa K. Carbostyril derivatives. US 4578381, 1986-03-25

## 12117　西曲酸酯　Cetraxate　[34675-84-8]

**其它名称**　学名：反式-4-[[[4-(氨基甲基)环己基]羰基]氧]苯丙酸；*trans*-4-[[[4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl]oxy]benzenepropanoic acid

别名：DV-1006；Neuer

**结构式**



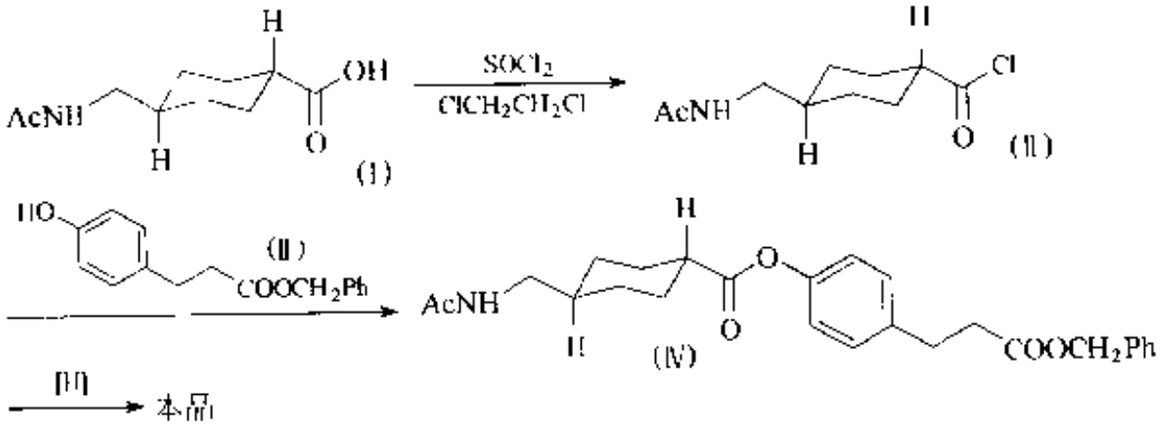
**分子式**　$C_{17}H_{23}NO_4$

**相对分子质量**　305.37

**性状**　从甲醇结晶，在200~280℃的范围内熔解。

盐酸西曲酸酯（Cetraxate Hydrochloride）：$C_{17}H_{23}NO_4 \cdot HCl$。[27724-96-5]。从甲醇-乙醚结晶，熔点238~240℃。

**制法**　化合物（Ⅰ）在二氯乙烷中，用1.2倍的氯化亚砜氯化，得到酰氯（Ⅱ）。再和对羟基苯丙酸苄酯（Ⅲ）反应，生成物（Ⅳ）氢解和水解得到西曲酸酯。



**用途**　抗溃疡药。用于治疗胃炎。

**生产厂家**　日本第一制药开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2067;　[2] Yamamura Y, Fujii S, Okano A, et al. Phenyl esters of T-AMCHA. US 3699149, 1972-10-17

## 第二节　止吐及催吐药

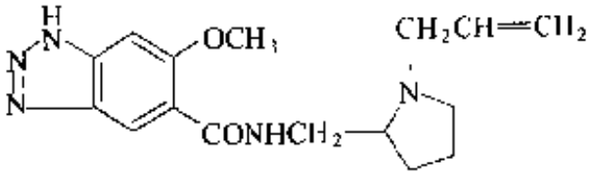
止吐药，即镇吐药，是能防止或缓解恶心和呕吐的药物。有止吐作用的药物包括：（1）M胆碱受体阻断剂；（2）组胺 $H_1$ 受体拮抗剂；（3）多巴胺受体阻滞剂，如甲氧氯普胺、多潘立酮等；（4）5-羟色胺（5-HT）受体拮抗剂，特别是 5-$HT_3$ 受体拮抗剂，如奥日西隆、格雷西隆等；（5）其它药物。

### 12203　阿立必利　Alizapride　[59338-93-1]

**其它名称**　学名：*N*-[(1-烯丙基-2-吡咯烷基)甲基]-6-甲氧基-1*H*-苯并三唑-5-羧酰胺；*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-6-methoxy-1*H*-benzotriazole-5-carboxamide

别名：Litican；Nausilen；Plitican；Vergentan

**结构式**

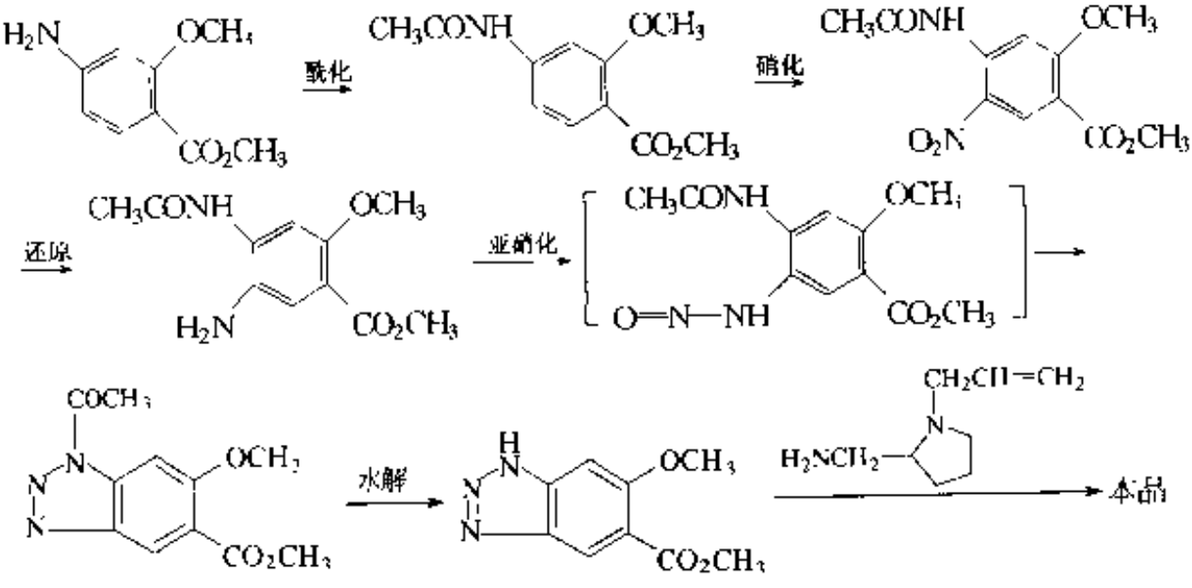


**分子式**　$C_{16}H_{21}N_5O_2$

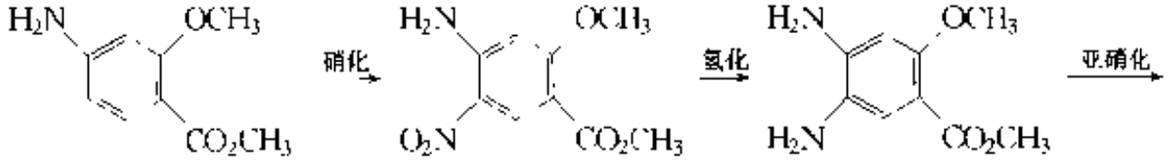
**相对分子质量**　315.38

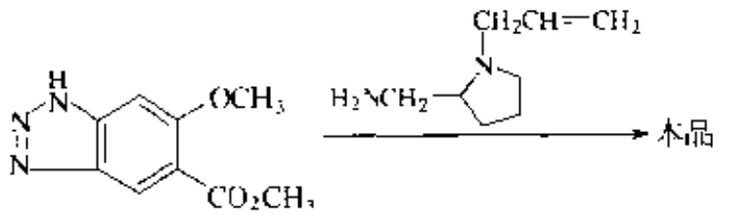
**性状**　从丙酮结晶，熔点 139℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（5 天）（mg/kg）：92.7 静脉注射。盐酸阿立必利（Alizapride Hydrochloride）：$C_{16}H_{21}N_5O_2 \cdot HCl$。[59338-87-3]。从甲醇-甲基乙基酮结晶，熔点 206～208℃。

**制法**　方法 1：4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯经酰化对氨基保护后，再硝化、还原、亚硝化并环合，生成苯并三唑衍生物，水解脱去 1 位上的保护基，最后和 2-氨甲基-*N*-烯丙基吡咯烷反应，即得阿立必利。

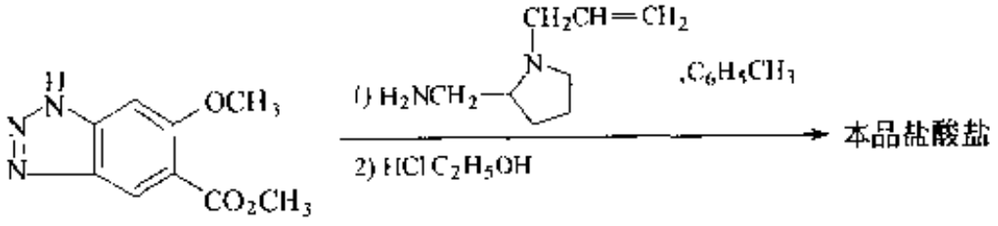


方法 2：4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯直接硝化，再氢化还原，亚硝化环合生成苯并 .唑衍生物，然后和 2-氨甲基-*N*-烯丙基吡咯烷反应，得到阿立必利。




上述两种方法中的最后一步如按以下进行，可直接得到盐酸阿立必利：621g 的 6-甲氧基-1*H*-苯并三唑-5-羧酸、3L 无水甲苯和 425g*N*-(1-烯丙基)-2-氨甲基吡咯烷一起回流 5h。冷至 50℃后，加入 600ml 的含氯化氢的乙醇溶液(350g 氯化氢溶于 1L 乙醇)，此时温度升至 70～80℃。冷至 50℃，分离去甲苯层后，剩下的油状剩余物溶入 3L 甲醇，加热直至完全溶解。在其沸点温度下和 150g 活性炭一起过滤。往滤液中加入 6L 甲基乙基酮，然后冷至 0℃，缓慢结晶出阿立必利。过滤，用 500ml 甲基乙基酮分 2 次洗，然后于 50℃在通风干燥器中干燥。最后得 687g 的盐酸阿立必利，收率 65%，熔点 206～208℃。




**用途** 强止吐药，吸收良好，作用强，能拮抗阿扑吗啡和二氢麦角碱等产生的呕吐，但对中枢神经抑制作用微弱，并且无胆碱能效应。用于防治肿瘤化疗引起的恶心和呕吐。

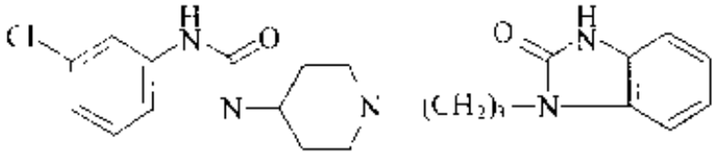
**生产厂家** 法国 Delagvange 药厂于 1982 年 12 月首次上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 246; [2] Bulteau G, Acher J, Collignon C, et al. *N*-(1-Allypyrrolidinyl 2-methyl) 2-methoxy 4,5 -azimido benzamide and its pharmaceutically acceptable salts. US 4039672, 1977-08-02

## 12204 多潘立酮 Domperidone [57808-66-9]

**其它名称** 学名：5-氯-1-[1-[3-(2,3-二氢-2-氧代-1*H*-苯并咪唑-1-基)丙基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮；5-Chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazol-1-yl)-propyl]-4-piperidyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

别名：吗丁啉；哌双咪酮；度哌酮；Euciton；Motilium；Moperidone；Nauzelin；R-33812；Evoxin；Gastronorm；Mod；Peridon；Peridys

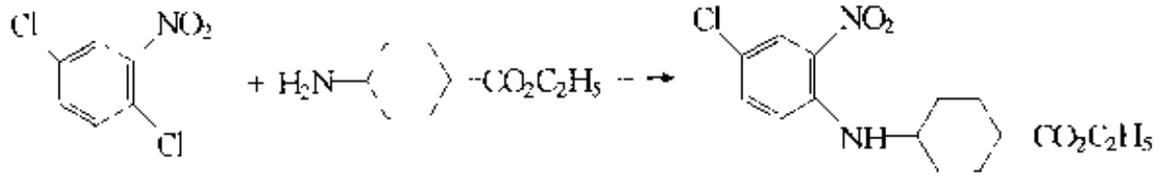
**结构式**　

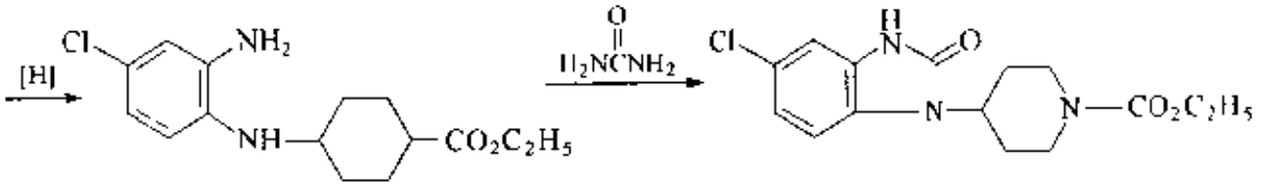
**分子式**　$C_{22}H_{24}ClN_5O_2$

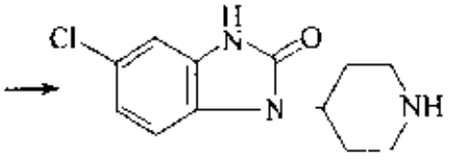
**相对分子质量**　425.92

**性状**　从二甲基甲酰胺-水得白色结晶性粉末，熔点242.5℃。

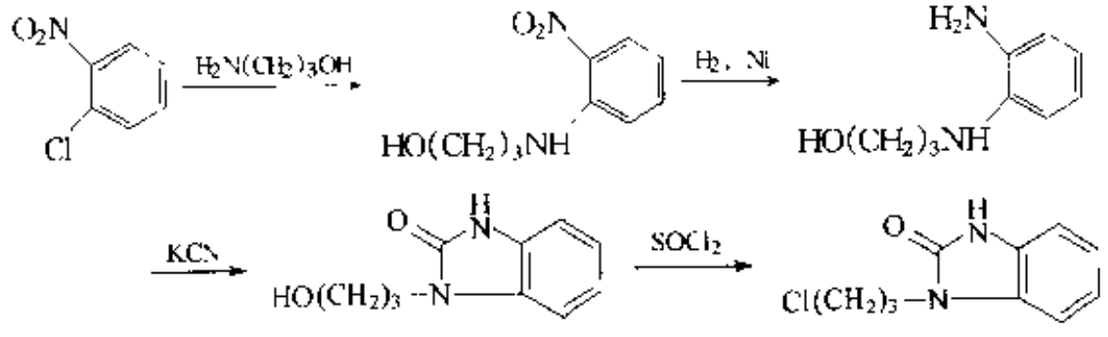
**制法**　2-硝基-1,4-二氯苯和4-氨基环己羧酸乙酯反应，再氢化还原，和尿素环合，水解，得到5-氯-1-（哌啶-4-基）-1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮。



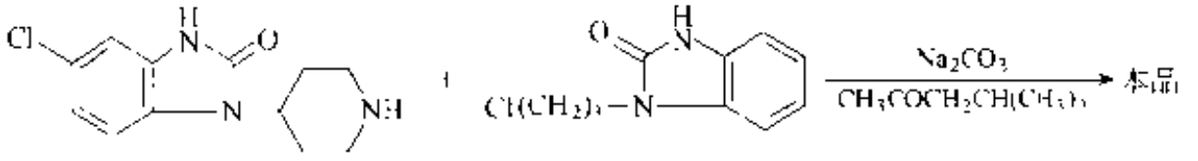




羟丙胺对2-硝基氯苯中的氯进行亲核取代，再氢化还原硝基为氨基，和氰化钾环合后再氯化，得到1-(3-氯丙基)-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-2-酮。



上面得到的两个苯并咪唑衍生物按如下进行，即可得多潘立酮。2.3份1-(3-氯丙基)-2.3-二氢-1*H*-苯并咪唑-2-酮、2.5份5-氯-1-（哌啶-4-基）-1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮、3.2份碳酸钠、0.1份碘化钾和80份4-甲基-2-戊酮一起搅拌，回流24h。冷却至室温，加入水。过滤出不溶物，用硅胶柱进行层析，展开液为氯仿和10%甲醇混合液。收集含产物的流出液，浓缩。剩余物用4-甲基-2-戊酮结晶。过滤后，用二甲基甲酰胺和水的混合液重结晶。得1.3份多潘立酮，收率30%，熔点242.5℃。



**用途**　强效外周多巴胺受体拮抗剂，有抗呕吐和胃动力学作用，能影响胃肠运动，使胃肠道上部的蠕动和张力恢复正常，促进胃排空，增强胃窦和十二指肠运动，协调幽门的收缩。用于治疗消化不良，及功能性、器质性、感染性、饮食性、放射治疗或药物治疗所引起的恶心、呕吐。由于其对脑内多巴胺受体几乎无抑制作用，因此无精神和神经性副作用，并可用于因服用多巴胺受体激动剂治疗帕金森病所引起的恶心。

**生产厂家**　Johnson & Johnson 公司研究开发。

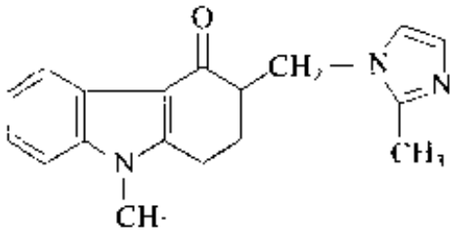
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：3476；[2] Vanderberk J，Kennis L E J，Van der Aa J M C，et al. Antiemetic 1-(benzoxazolylalkyl)-piperidine derivatives. US 4175129，1979-11-20；[3] Vanderberk J，Kennis L E J，Van der Aa J M C，et al. Antiemetic 1-(benzoxazolylalkyl)-piperidine derivatives. US 4160836，1979-07-10

## 12205　昂丹司琼　Ondansetron　[99614-02-5]

**其它名称**　学名：1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)甲基]-4*H*-咔唑-4-酮；1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-4*H*-carbazol-4-one

别名：奥旦西隆；翁丹西隆；翁H斯隆；翁丹色创；权复宁；GR-38032F；GR-C507/75；SN-307；Zofran；Zophren

**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{19}N_3O$

**相对分子质量**　293.37

**性状**　从甲醇结晶，熔点 231～232℃。

盐酸昂丹司琼二水合物（Ondansetron Hydrochloride Dihydrate）：$C_{18}H_{19}N_3O\cdot HCl\cdot 2H_2O$，[99614-01-4]。从水-异丙醇得白色结晶性固体，熔点 178.5～179.5℃。

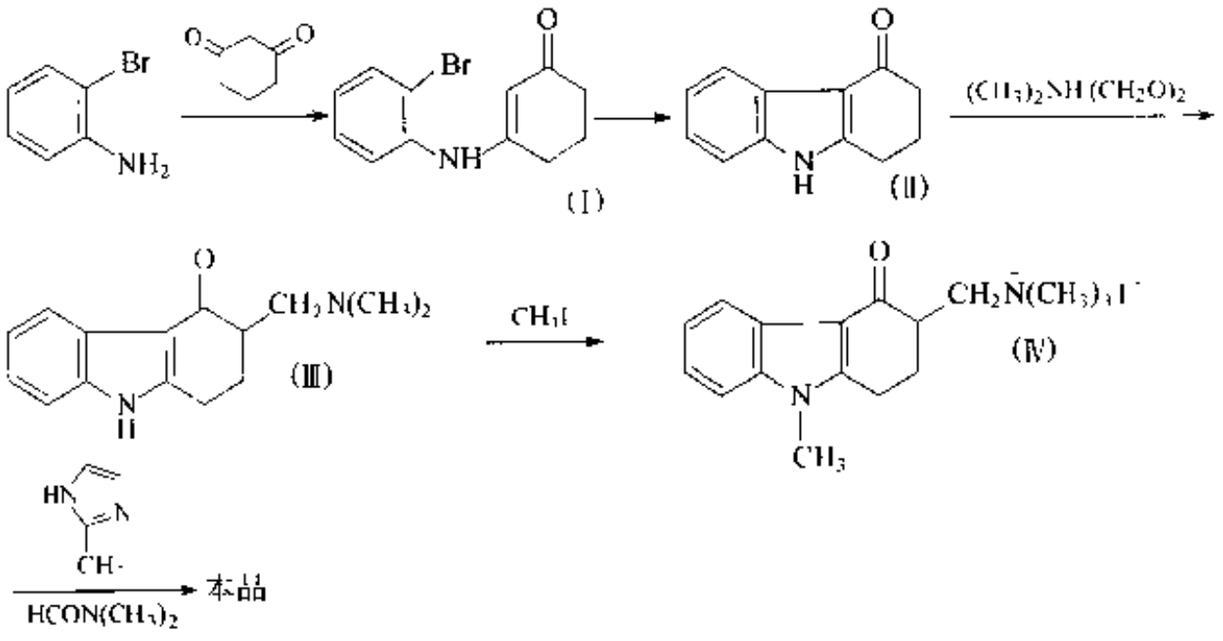
盐酸昂丹司琼一水合物（Ondansetron Hydrochloride Monohydrate）：$C_{18}H_{19}N_3O\cdot HCl\cdot H_2O$。结晶，熔点 186～187℃。

3*S*-型：$[\alpha]_D^{25}$ −14°（*C*=0.19，甲醇）。

3*R*-型：$[\alpha]_D^{24}$ +16°（*C*=0.34，甲醇）。

**制法**　方法 1：2-溴苯胺和1,3-环己二酮反应后，再脱溴化氢环合，生成四氢咔

唑衍生物、和二甲胺及二聚甲醛反应、在2位引入二甲氨基甲基，得化合物（Ⅲ）。3.80g化合物（Ⅲ）和碘甲烷反应，在9位引入甲基的同时对侧链氨基季铵化，得到5.72g化合物（Ⅳ）。2.0g化合物（Ⅳ）和2-甲基-1*H*-咪唑在二甲基甲酰胺中，于95℃搅拌反应，得到0.60g昂丹司琼。

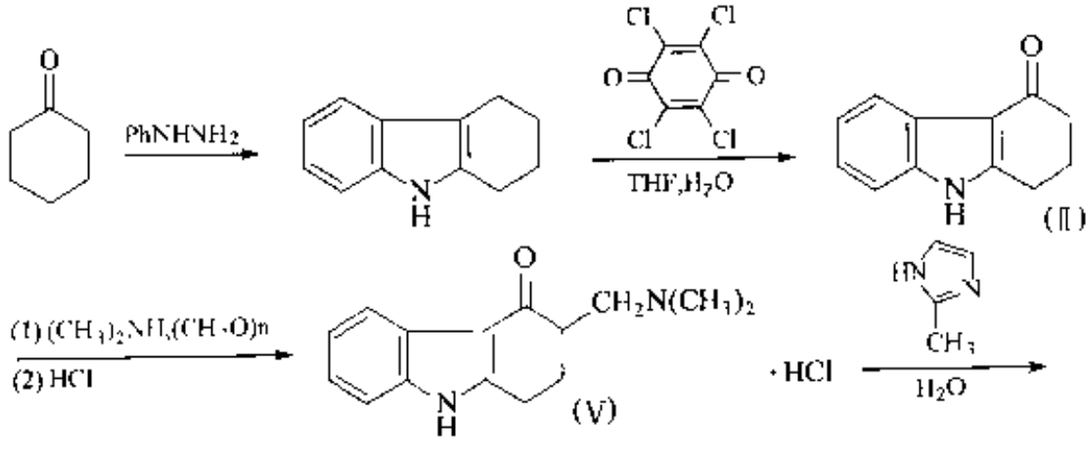


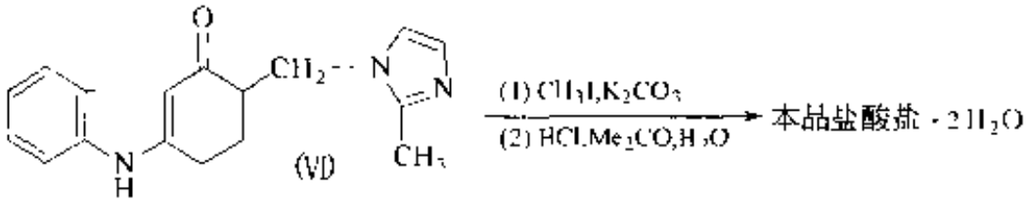

方法2：环己酮和苯肼反应，得四氢咔唑，收率85%。将其溶于四氢呋喃和水中，在氮气中，于0℃滴加2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌的四氢呋喃溶液，搅拌得氧化产物（Ⅱ），收率67.4%。

化合物（Ⅱ）、乙醇、浓盐酸、多聚甲醛和盐酸二甲胺，一起回流。处理后再在丙酮中，加浓盐酸在50℃搅拌，得氨甲基化产物（Ⅴ），收率71.7%。

化合物（Ⅴ）和2-甲基咪唑在水中，于110℃反应，得化合物（Ⅵ），收率70.9%。

化合物（Ⅵ）、碘甲烷和碳酸钾，在室温搅拌至固体消失。倾入水中，搅拌，过滤，水洗，甲醇重结晶，得昂丹司琼，收率57.2%。将其溶于丙酮和水的混合液中，加入浓盐酸反应，可得盐酸昂丹司琼二水合物，收率92.6%。

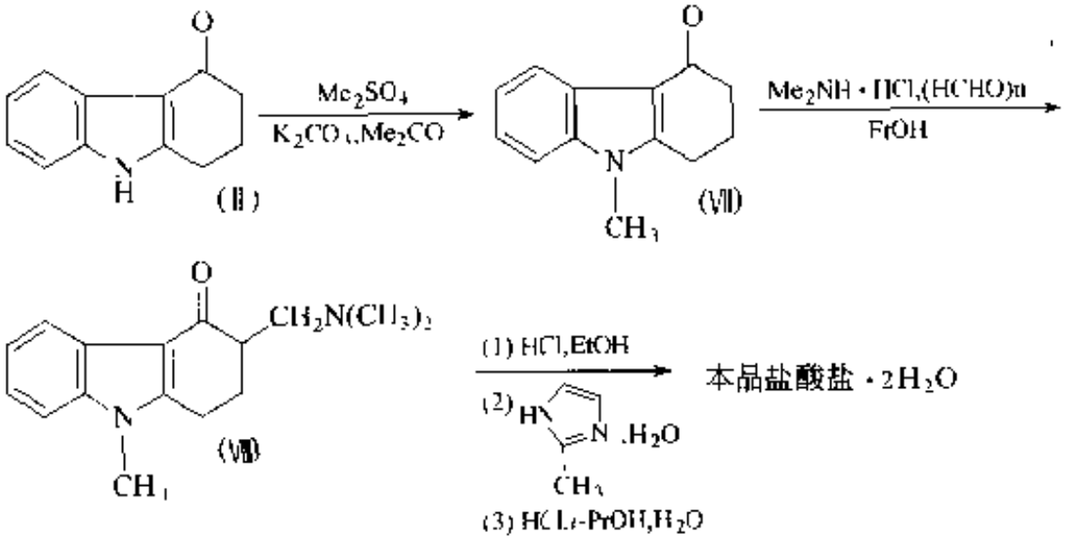





方法 3：化合物（Ⅱ）、碳酸钾、丙酮和硫酸二甲酯，室温搅拌　得化合物（Ⅶ），收率 91%。

化合物（Ⅶ）溶于乙醇，在回流下分批加入聚甲醛和盐酸二甲胺的混合物。加毕，回流。经处理后，得化合物（Ⅷ），收率 67%。

（Ⅷ）溶于无水乙醇，通入氯化氢气体，得其盐酸盐。将该盐酸盐加到水中，在 50℃加入 2-甲基咪唑，回流得昂丹司琼，收率 70%。将其溶于异丙醇、水和浓盐酸中，室温搅拌，得盐酸昂丹司琼二水合物，收率 90.5%。




**用途**　为 5-羟色胺（5-$HT_3$）受体拮抗剂，高效镇吐药，有高的强度和高度的选择性，能控制小肠及 CTZ（化学受体发动中心）中受体受刺激而引起的呕吐。用于化疗和放疗引起的呕吐特别是如顺铂、达卡巴嗪、氮芥、阿霉素等导致的催吐作用的治疗。无外锥体效应，可与乙酰胆碱同时使用，止吐效果优于甲氧普安、Dompesidone、酚噻嗪及丁酰苯等。

**生产厂家**　英国 Glaxo 公司开发，1990 年在法国、英国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6979; [2] 屠树滋，施欣忠. 翁丹西隆的合成. 中国医药工业杂志，1993，24(4)：145～146；[3] 陈国华. 止吐药翁丹西隆的合成. 中国医药工业杂志，1993，24(6)：241～242

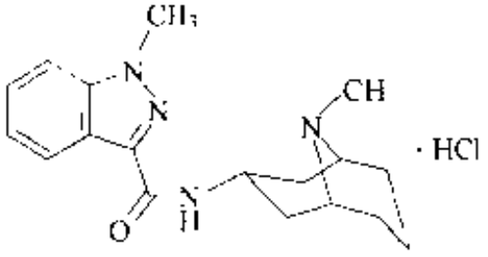
## 12206　盐酸格拉司琼　Granisetron Hydrochloride　[107007-99-8]

**其它名称**　学名：桥-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-羧酰胺盐酸盐；endo-1-Methyl-*N*-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-inda-

zole-3-carboxamide hydrochloride

别名：盐酸格雷西隆；盐酸格雷西龙；BRL-43694A；Kytril

**结构式**

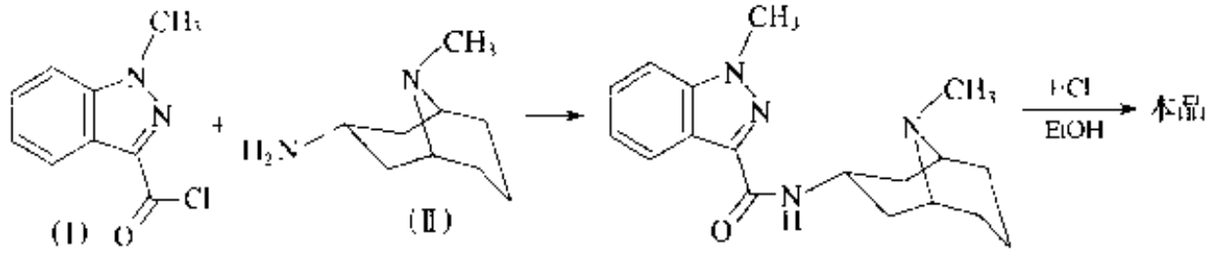


**分子式**　$C_{18}H_{24}N_2O\cdot HCl$

**相对分子质量**　348.88

**性状**　白色或微黄白色结晶性粉末，无臭。易溶于水，较难溶于甲醇，极难溶于乙醇，几不溶于乙醚。熔点 290～292℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：17，25，14，16 静脉注射。

**制法**　化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）反应，即得格拉司琼。用氯化氢-乙醇酸化，得到盐酸格拉司琼。



**用途**　为外周及中枢神经系统中 5-羟色胺 3（5-$HT_3$）的选择性拮抗剂。用于细胞毒药物或放疗引起的恶心和呕吐。

**生产厂家**　美国 Smithkline Beecham 公司开发，1991 年上市。

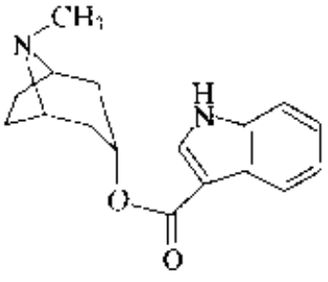
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4557；[2] King F D. Novel compounds. EP 200444，1986-11-05；[3] King F D. Indazole-3-carboxamide and -3-carboxylic acid derivatives. EP 498466，1991-08-12

## 12207　托烷司琼　Tropisetron　[89565-68-4]

**其它名称**　学名：1$\alpha H$，5$\alpha H$-托烷-3$\alpha$-基吲哚-3-羧酸酯；1$\alpha H$，5$\alpha H$-Tropan-3$\alpha$-yl indole-3-carboxylate

别名：托普西隆；托普西龙；ICS-205-930；Navoban；Novaban

**结构式**



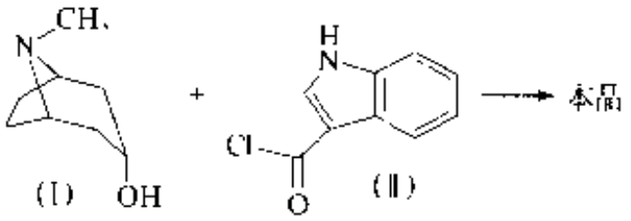
**分子式**　$C_{17}H_{20}N_2O_2$

**相对分子质量**　284.36

**性状**　结晶，熔点 201～202℃（二氯甲烷-乙酸乙酯）。

单盐酸托烷司琼（Tropisetron Monohydrochloride）：$C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$。[105826-92-4]。熔点 283～285℃（分解）。

**制法**　托品醇（Ⅰ）和酰氯（Ⅱ）反应，可得托烷司琼。




**用途**　有高效性和选择性的 5-$HT_3$ 受体拮抗剂。用于化疗所致的呕吐。

**生产厂家**　瑞士 Sandoz 公司开发，1992 年上市。

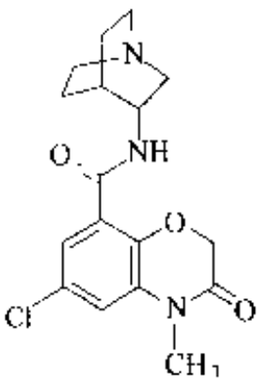
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9914；[2] Donatsch P，Engel G，Huegi B，et al. Heterocyclic carboxylic acid amides and esters. US 4789673，1988-12-06

## 12208　阿扎司琼　Azasetron　[123040-69-7]

**其它名称**　学名：（±）-*N*-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基-6-氯-3,4-二氢-4-甲基-3-氧-2*H*-1,4-苯并噁嗪-8-羧酰胺；（±）-*N*-1-Azabicyclo［2.2.2］oct-3-yl-6-chloro-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazine-8-carboxamide

别名：阿扎西隆；Nazasetron；Y-25130；Serotone

**结构式**

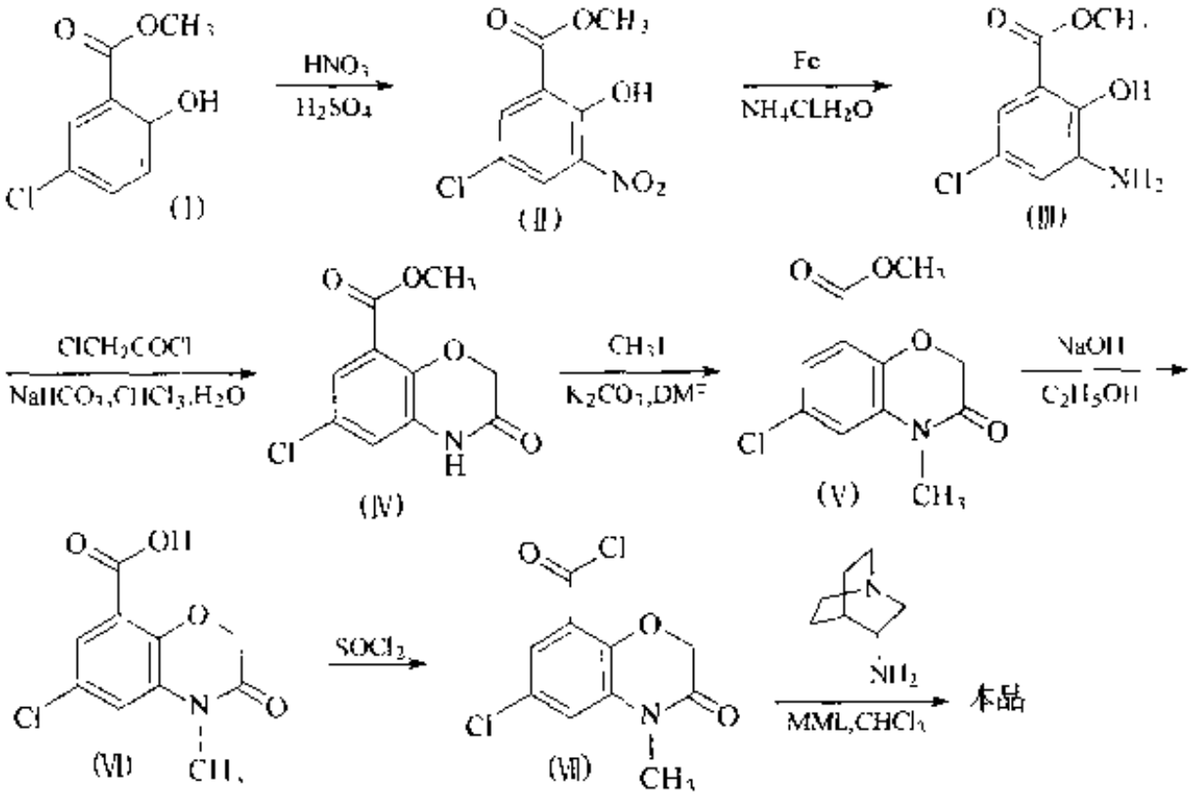



**分子式**　$C_{17}H_{20}ClN_3O_3$

**相对分子质量**　349.82

**性状**　盐酸阿扎司琼（Azasetron Hydrochloride）：$C_{17}H_{20}ClN_3O_3 \cdot HCl$。[123040-16-4]。从氯化氢的乙醇溶液中结晶，熔点 281℃（分解）。也有从乙醇中结晶，熔点 305℃（分解）。急性毒性 $LD_{50}$ 雄大鼠，雌大鼠（mg/kg）：135，132 静脉注射。

**制法**　5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯（Ⅰ）在硫酸液中用硝酸硝化，生成硝化物（Ⅱ），然后在水中用铁粉和氯化铵还原为胺（Ⅲ）。接着和氯乙酰氯，在碳酸氢钠作用下，在氯仿-水混合液中酰化并环合，生成化合物（Ⅳ）。（Ⅳ）在二甲基甲酰胺中，碳酸钾存在下，用碘甲烷甲基化为化合物（Ⅴ）。接着水解为羧酸（Ⅵ），和氯化亚砜回流生成酰氯（Ⅶ），最后在含 *N*-甲基吗啉（MML）的氯仿中和 3-氨基奎宁缩合，即得阿扎司琼。




**用途**　镇吐药。为选择性、强效 5-$HT_3$ 受体拮抗剂，对其它受体的亲和力很弱或没有。

**生产厂家**　日本 Yoshitomi Pharm. Ind. Ltd. 和 Japan Tobacco, Inc. 共同开发。

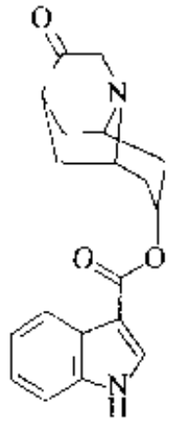
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 933; [2] Tahara T, Kawakita T, Yasumoto M, et al. Benzoxazine compounds and pharmaceutical use thereof. US 4892872, 1990-01-09

## 12209　多拉司琼　Dolasetron　[115956-12-2]

**其它名称**　学名：1*H*-吲哚-3-羧酸(2α,6α,8α,9aβ)-八氢-3-氧-2,6-亚甲基-2*H*-喹嗪-8-基酯；1*H*-Indole-3-carboxylic acid(2α,6α,8α,9aβ)-octahydro-3-oxo-2,6-methano-2*H*-quinolizin-8-yl ester

别名：多纳西隆；MDL-73147；Dolasetron Methanesulfonate；MDL-73147EF；Anzemet

**结构式**

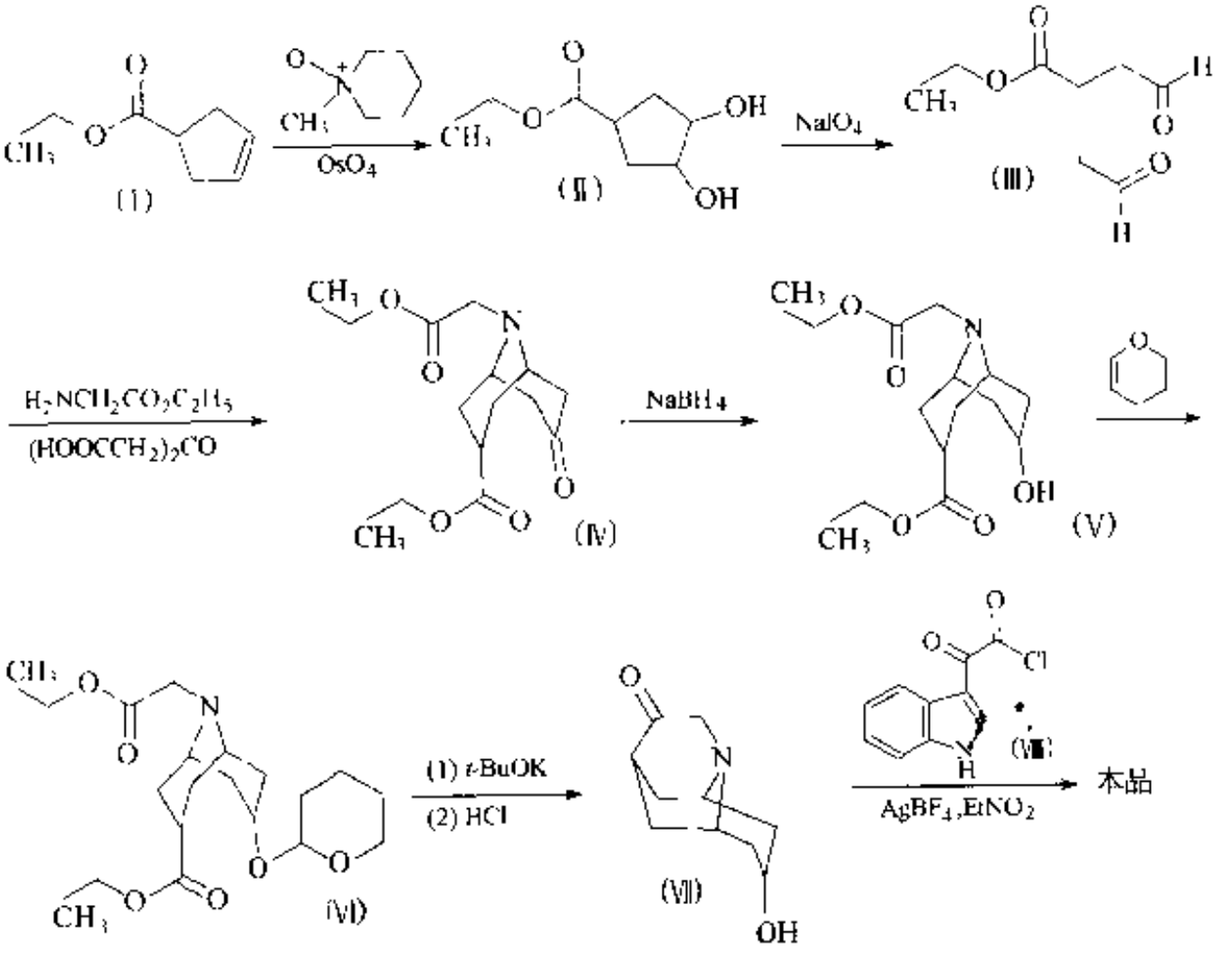


**分子式**　$C_{19}H_{20}N_2O_3$

**相对分子质量**　324.38

**性状**　甲磺酸多拉司琼（Dolasetron Mesylate）：$C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$，[115956-13-3]。结晶性固体，熔点278℃。

**制法**　环戊烯羧酸乙酯（Ⅰ），在催化量的四氧化锇存在下，用 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物氧化为二醇（Ⅱ）。再在过碘酸钠作用下分裂为二醛（Ⅲ），其水溶液在pH值4时，通过 Robinson-Schoepf 反应转化为双环化物（Ⅳ）。（Ⅳ）再用硼氢化钠还原为醇（Ⅴ），和二氢吡喃反应形成四氢呋喃醚（Ⅵ），以保护形成的羟基。然后转化为三环化物（Ⅶ），接着在四氟硼银存在下，和酰氯（Ⅷ）反应，酰化得到多拉司琼。




**用途**　止吐药。有 5-$HT_3$ 受体拮抗作用。

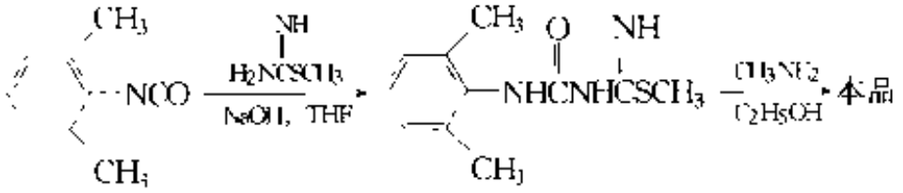
**生产厂家**　德国赫斯特-马里昂-罗塞尔（HMR）联合公司开发，1997年在德国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 3471；[2] 马卫东编译. 5-$HT_3$ 受体拮抗剂多拉西隆（Dolasetron Mesylate）. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1994，15(4)：230-231，236；[3] Gittos M W. Esters of hexadydro-8-hydroxy-2，6-methano-2*H*-quinolizin 3(4*H*)-one and related compounds. EP 266730，1988-05-11

## 第三节　泻药及止泻药

泻药是一类能促进肠蠕动以加速粪便排出的药物，可分为刺激性泻药、容积

得到的产物再和甲胺反应，即得到利达脒。



**用途**　高效止泻药，以抑制肠道分泌为主，并兼有抑制肠道运动作用。用于大肠炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎与溃疡性直肠炎引起的慢性腹泻或暴发型腹泻，胃肠道运动障碍或癌症所致腹泻及糖尿病腹泻等。

**生产厂家**　美国 Rorer 公司开发，1985 年上市。

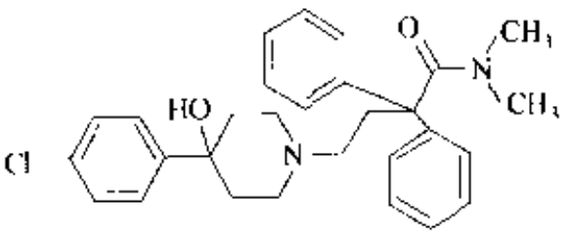
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5504; [2] Diamond J and Doughas G H. Amidinourea local anesthetics. US 4147804, 1979-04-03

## 12303　洛哌丁胺　Loperamide　[53179-11-6]

**其它名称**　学名：4-(4-氯苯基)-4-羟基-*N*,*N*-二甲基-*α*,*α*-二苯基-1-哌啶丁酰胺；4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl-*α*,*α*-diphenyl-1-piperidinebutanamide

别名：氯苯哌酰胺；PJ-185；R-18553；Arret；Blox；Brek；Dissenten；Fortasec；Imodium；Imosec；Imossel；Lopemid；Lopemin；Loperyl；Suprasec；Tebloc

**结构式**



**分子式**　$C_{29}H_{33}ClN_2O_2$

**相对分子质量**　477.05

**性状**　盐酸洛哌丁胺（Loperamide Hydrochloride）：$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$。[34552-83-5]。从异丙醇结晶，熔点 222～223℃。UV 最大吸收（0.1mol/L 盐酸/2-丙醇，10ml/90ml）：253，259，265，273nm（ε532，648，581，233）。溶解度(g/100ml)：水（pH 值 1.7）0.14，柠檬酸盐-磷酸盐（pH 值 6.1）0.008，柠檬酸盐-磷酸盐（pH 值 7.9）＜0.001，甲醇 28.6，乙醇 5.37，2-丙醇 1.11，二氯甲烷 35.1，丙酮 0.20，乙酸乙酯 0.035，乙醚＜0.001，己烷＜0.001，甲苯 0.001，二甲基甲酰胺 10.3，四氢呋喃 0.32，4-甲基-2-戊酮 0.020，丙二醇 5.64，聚乙二醇 400 1.40，二甲亚砜 20.5，2-丁酮 0.18。pKa 8.66。在生理的 pH 值范围内几不溶于水（0.002%）。稳定，在一般条件下可贮存数年。不吸湿，对光不敏感。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：75 皮下注射；105 口服。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（mg/kg）：185 口服。

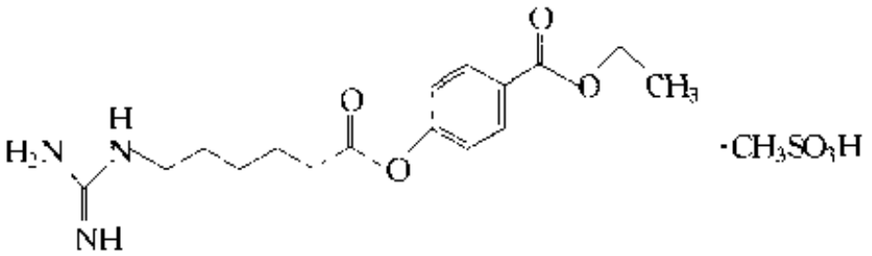
剂为主。

## 12401　甲磺酸加贝酯　Gabexate Mesylate　[56974-61-9]

**其它名称**　学名：4-[[6-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-1-氧己基]氧]苯甲酸乙酯甲磺酸盐；4-[[6-[(Amino-iminomethyl)amino]-1-oxohexyl]oxy]benzoic acid ethyl ester monomethanesulfonate

别名：加贝酯；福耶；FOY；Megacert

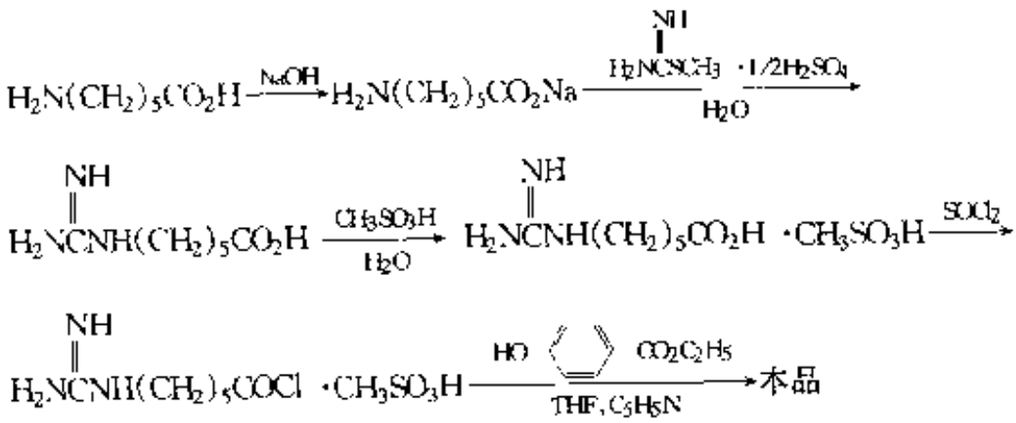
**结构式**



**分子式**　$C_{17}H_{27}N_3O_7S$　　**相对分子质量**　417.47

**性状**　白色结晶。溶于乙醇、氯仿或水，微溶于丙酮，几不溶于乙醚。熔点90～92℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：8000 口服；4700 皮下注射；25 静脉注射。

**制法**　6-氨基己酸和氢氧化钠反应，生成6-氨基己酸钠。再和甲基异硫脲硫酸盐的水溶液反应，得6-胍基己酸。再和甲磺酸在水中搅拌，过滤去不溶物后，减压浓缩，加入丙酮，放置，过滤，可得6-胍基己酸甲磺酸盐，用甲醇-乙醚重结晶后，熔点116～118℃。6-胍基己酸甲磺酸盐经氯化亚砜氯化为酰氯，再和对羟基苯甲酸乙酯，在四氢呋喃和吡啶中反应、经处理得甲磺酸加贝酯。



**用途**　非肽类蛋白水解酶抑制剂。用于急性胰腺炎、慢性再发性胰腺炎的急性发作、术后并发的急性胰腺炎、频发性血管血栓滞固症等的治疗。

**生产厂家**　日本小野药厂开发，1977 年 6 月批准上市。江苏常州制药三厂。

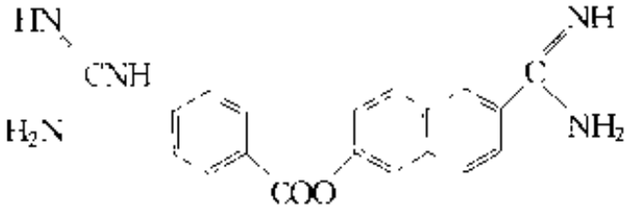
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4344；[2] 舒平，戴华成，梁晓勇. 甲磺酸加贝酯的合成. 中国医药工业杂志，1994，25(9)：390～392；[3] 舒平，戴华成，梁晓勇. 加贝酯的合成研究. 中国药物化学杂志，1995，5(1)：49～51

## 12402　萘莫司他　Nafamostat　[81525-10-2]

**其它名称**　学名：4-胍基苯甲酸 6-脒基-2-萘酯；6-Amidino-2-naphthyl 4-guanidinobenzoate

别名：Nafamstat；Nafamostat Dimethanesulfonate；FUT-175；Futhan

**结构式**

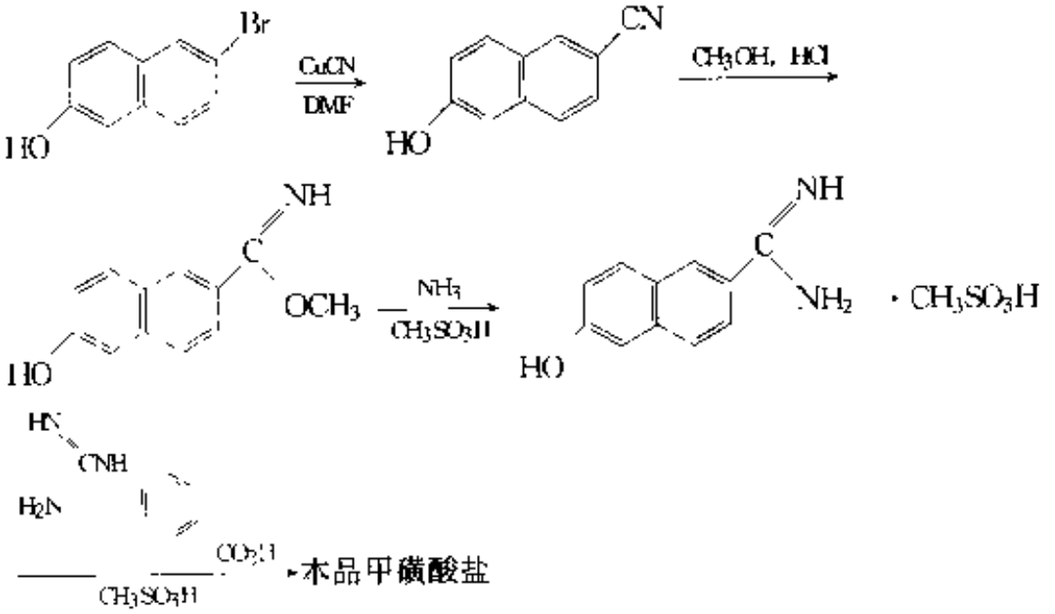


**分子式**　$C_{19}H_{17}N_5O_2$

**相对分子质量**　347.38

**性状**　甲磺酸萘莫司他（Nafamostat Mesylate）：$C_{19}H_{17}N_5O_2 \cdot 2CH_3SO_3H$。[82956-11-4]。从乙醚结晶，熔点 217～220℃；或从水得无色粉末，熔点 260℃（分解）。无臭，味苦。较易溶于水、难溶于甲醇、乙醇或二甲基甲酰胺，几不溶于乙醚、氯仿或丙酮。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：4600，5190，3050，2750 口服；6180，55650，9200，9750 皮下注射；269、350，162，150 腹腔注射；24.4，31.1，16.4，17.0 静脉注射。

**制法**　6-溴-2-萘酚和氰化铜在二甲基甲酰胺中反应，生成 6-氰基-2-萘酚，经甲醇解后再氨解，生成 6-脒基-2-萘酚，最后和对胍基苯甲酸进行酯化反应，即生成萘莫司他。萘莫司他粗品可用水重结晶。




**用途**　非肽类合成蛋白酶抑制剂，有广谱强力的酶抑制作用。用于急性胰腺炎的治疗。可改善急性胰腺炎、慢性胰腺炎的急性恶化、外伤后胰腺炎等的急性症状。

**生产厂家**　日本鸟居（朝日啤酒）药品株式会社开发，于 1986 年 10 月首次上市。

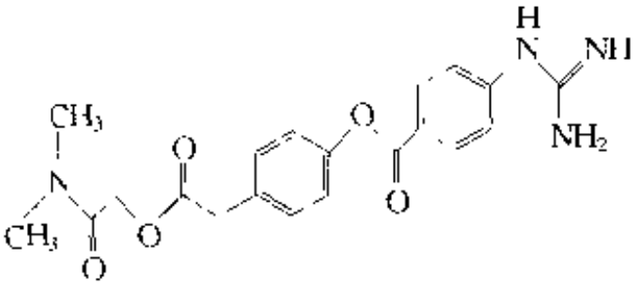
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：6436；[2] Fujii S，Okutome T，Nakayama T，et al. Amidine compound. US 4454338，1984-06-12

## 12403　卡莫司他　Camostat　[59721-28-7]

**其它名称**　学名：*N*,*N*-二甲基氨基甲酰基甲基-*p*(*p*-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸酯；*N*,*N*-Dimethylcarbamoylmethyl-*p*(*p*-guanidinobenzoyloxy)phenylacetate

别名：卡莫他特；Camostat Monomethanesulfonate；FOY-305；Foipan

**结构式**

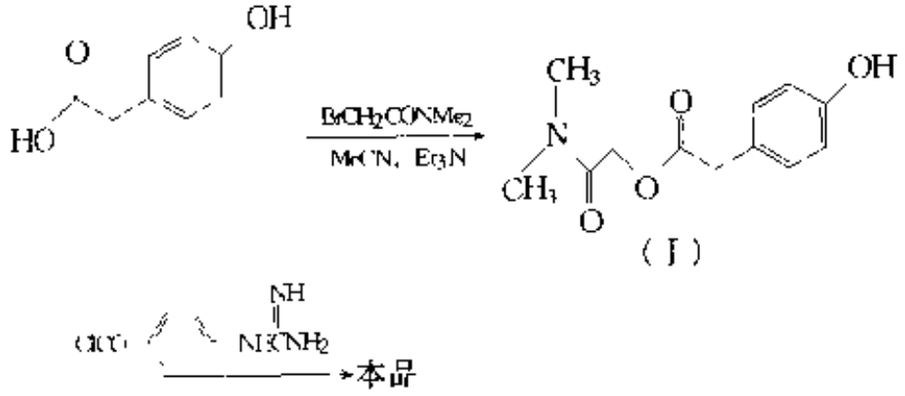


**分子式**　$C_{20}H_{22}N_4O_5$

**相对分子质量**　398.42

**性状**　甲磺酸卡莫司他（Camostat Mesylate）：$C_{20}H_{22}N_4O_5 \cdot CH_3SO_3H$。[59721-29-8]。从甲醇-乙醚结晶，熔点 150～155℃。溶于水。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠，大鼠(mg/kg)：4040～4500，4392～4720 口服。

**制法**　对羟基苯乙酸和*N*,*N*-二甲基溴乙酰胺，在乙腈和三乙胺中反应，得到化合物（Ⅰ）。然后和 4-胍基苯甲酰氯反应，得到卡莫司他。




**用途**　非肽类蛋白酶抑制剂，对胰蛋白酶、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶、凝血酶、补体第一成分酯酶有很强的抑制作用。用于慢性胰腺炎急性症状的缓解。

**生产厂家**　日本小野制药公司开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1775；　[2] Fujii S, Uegai Y, Watanabe T, et al. Guanidinobenzoic acid derivatives. US 4021472, 1977-05-03

# 第五节　肝病用药

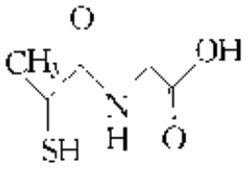
肝病用药可分为抗病毒药、免疫调节剂、保肝药和抗肝昏迷药物。国内所用的肝病用药除抗病毒药外，多为生物制品和植物药。

## 12501　硫普罗宁　Tiopronin　[1953-02-2]

**其它名称**　学名：(±)-*N*-(2-巯基-1-氧代丙基)甘氨酸；(±)-*N*-(2-Mercapto-1-oxopropyl)glycine

别名：α-巯基丙酰甘氨酸；N-(α-Mercaptopropionyl) glycine；SF-572；Acadione；Capen；Epatiol；Mucolysin；Tiopronine；Thiola；Thiosol

**结构式**



**分子式**　$C_5H_9NO_3S$

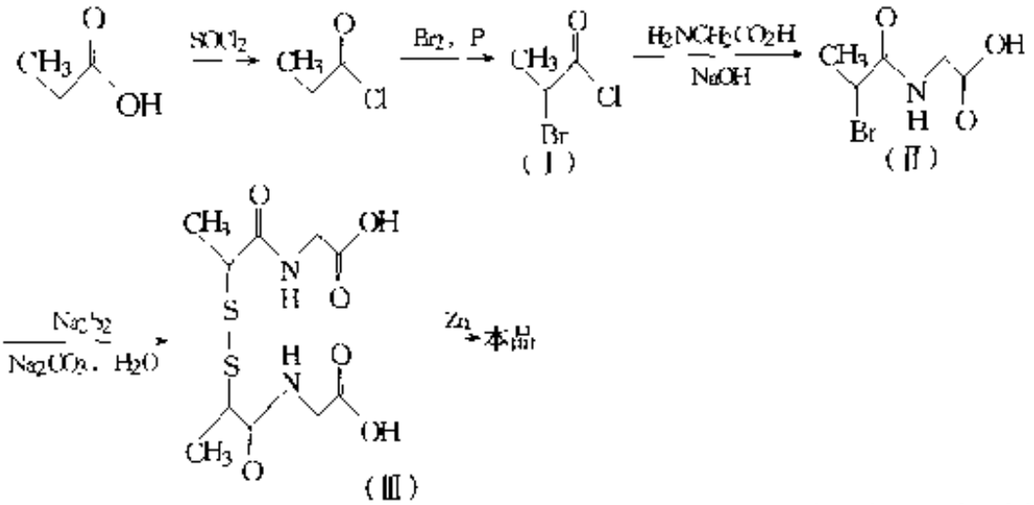
**相对分子质量**　163.20

**性状**　白色结晶性粉末，有硫的臭味。溶于水，熔点 95～97℃。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠 (g/kg)：2.1 静脉注射。

**制法**　方法 1：丙酸先用氯化亚砜氯化，再用溴＋磷溴化，得 α-溴丙酰氯（Ⅰ），收率 84.7%。

甘氨酸溶于 2mol/L 氢氧化钠，用冰盐浴冷却，在剧烈搅拌下同时滴加化合物（Ⅰ）和 2mol/L 氢氧化钠溶液，保持溶液弱碱性。加毕，搅拌。盐酸酸化至 pH 值 1，用乙酸乙酯提取。提取液浓缩至有结晶析出，放置。滤集结晶，干燥，得化合物（Ⅱ），收率 53%。

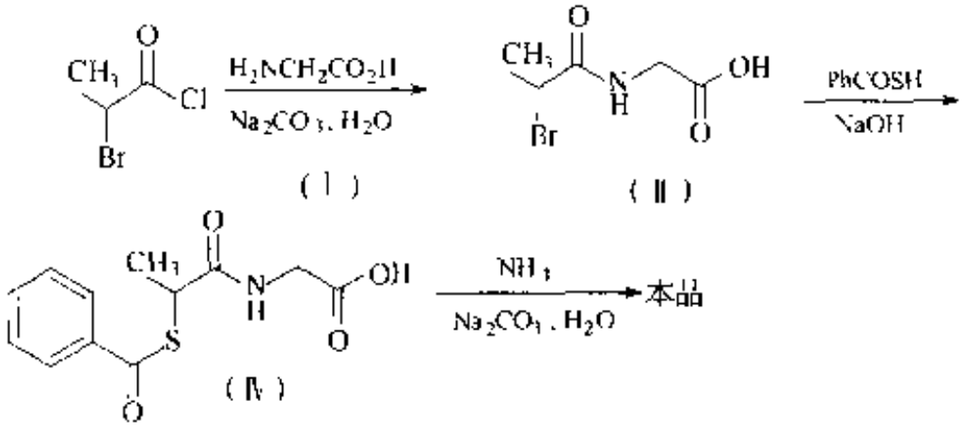
硫化钠、升华硫和水，加热搅拌溶解备用。另外化合物（Ⅱ）和碳酸钠溶于水，滴加上述二硫化钠溶液。加毕，搅拌。用硫酸酸化至 pH 值 1，在搅拌下分批加入锌粉。加毕，搅拌。过滤，滤液减压浓缩至有结晶析出，放置。滤集结晶，用乙酸乙酯重结晶，真空干燥，得硫普罗宁，收率 50.5%，熔点 96～97.5℃。



方法 2：甘氨酸、碳酸钠和水混合，在 0℃以下同时滴加 2-溴丙酰氯和 10% 碳酸钠溶液，保持弱碱性。加毕，搅拌。加入硫代苯甲酸，并滴加 15% 氢氧化钠溶液使之溶解。室温搅拌过夜，滤除少量不溶物，滤液酸化。滤集固体，依次用水、50% 甲醇和乙酸乙酯洗，干燥，得化合物（Ⅳ），收率 76.2%。

碳酸钠溶于水，加入化合物（Ⅳ），搅拌溶解后加入浓氨水，在 20℃下搅拌过夜。滤除固体，用少量水洗。洗液和滤液合并，减压除氨，再用 6mol/L 盐酸酸化。减压浓缩，加入热的乙酸乙酯和乙醇（1:1）混合液溶解。滤除不溶物，

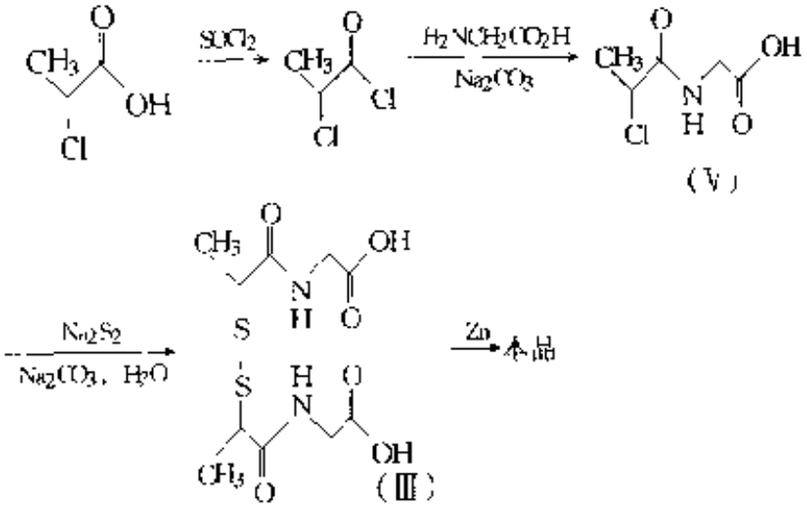
滤液减压浓缩得油状物，冷却后析出固体，用乙酸乙酯重结晶，得硫普罗宁，产率54.9%，熔点95～97℃。



方法3：2-氯丙酸和氯化亚砜一起回流。蒸出过量的氯化亚砜，收集109～110℃的馏分，得2-氯丙酰氯，收率91%。

甘氨酸、碳酸钠和适量水混合。在冰盐浴冷却和剧烈搅拌下，同时滴加2-氯丙酰氯和碳酸钠的水溶液，保持弱碱性。加毕，搅拌。盐酸酸化至pH值1，用乙酸乙酯提取，干燥，过滤，浓缩至有结晶析出，放置。滤集结晶，干燥得化合物（Ⅴ），收率61%。

硫化钠九水合物、升华硫和适量水混合，加热搅拌至溶备用。另外，化合物（Ⅴ）、碳酸钠和适量水混合，滴加制得的二硫化钠溶液。加毕，于40～45℃反应。用硫酸酸化至pH值1，过滤。在搅拌下，往滤液中分批加入锌粉。加毕，搅拌。处理后得硫普罗宁，收率52.2%，熔点96～97.5℃。



**用途**　能赋活代谢酶，并能和阻碍HS-酶活性的有毒物质相螯合，因而有解毒作用。主要用于治疗急、慢性肝炎、肝硬化、酒精性肝损伤和药物引起的肝损伤，也可用于金属中毒、化疗及放疗保护、荨麻疹、皮炎、湿疹和痤疮等。

**生产厂家**　于1992年批准进口。

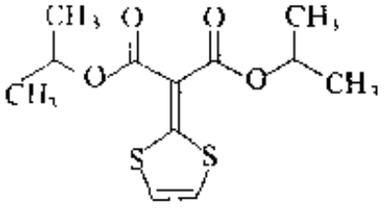
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9597；[2] 王东阳，刘健，施文鸿，杨波，刘晨江，王庆端．硫普罗宁的合成工艺改进．中国药物化学杂志，1994，4(3)：198－201；[3] 戴华成，舒平，熊白萍．硫普罗宁的合成．中国医药工业杂志，1993，24(6)：243；[4] 王东阳，张长征，刘健，施文鸿　硫普罗宁的合成新工艺．中国药物化学杂志，1997，7(1)：55－56

## 12502　马洛替酯　Malotilate　[59937-28-9]

**其它名称**　学名：1,3-二硫杂茂-2-亚基丙二酸二异丙酯；1,3-Dithiol-2-ylidene-propanedioic acid bis(1-methylethyl)ester

别名：NKK-105；Hepation；Kantec

**结构式**



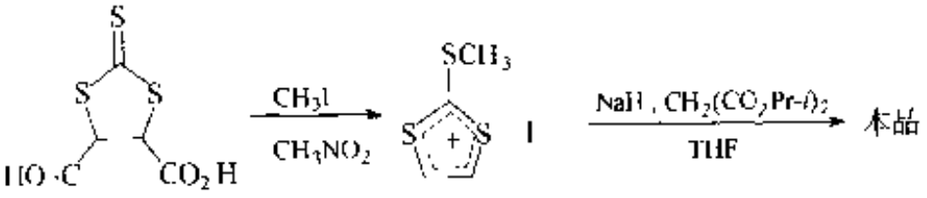
**分子式**　$C_{12}H_{16}O_4S_2$

**相对分子质量**　288.39

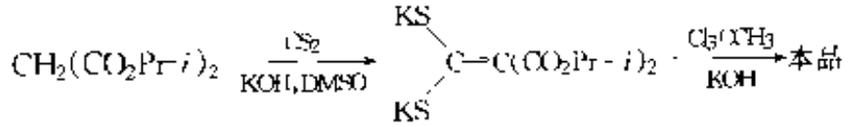
**性状**　淡黄色结晶，熔点约60.5℃。溶于苯、环己烷、正己烷或乙醚。急性毒性 $LD_{50}$小鼠，大鼠（mg/kg）：11400，>6000口服。

**制法**　方法1：44.4g（0.2mol）1，3-二噻茂-2-硫酮-4,5-二羧酸溶于240ml硝基甲烷，加热至80℃。然后缓慢滴加100ml碘甲烷，加毕继续回流6h。反应结束后，过滤收集形成的结晶，用100ml乙醚洗，置空气中干燥，得48.4g 2-甲硫基-1,3-二噻茂锑碘化物，熔点114～116℃（分解），收率87.0%。

1.1g（0.03mol）69%的氢化钠悬浮于30ml四氢呋喃，在冰浴冷却下，缓慢滴加5.6g（0.03mol）丙二酸二异丙酯。当无氢气逸出时，加入8.2g（0.03mol）上述得到的碘化物，回流1h。将反应液倾入大量的冰水中，过滤收集形成的结晶，干燥，用*n*-己烷重结晶，得6.7g白色的马洛替酯结晶，熔点59～60℃，收率77.5%。



方法2：丙二酸二异丙酯和二硫化碳在二甲亚砜中、氢氧化钾存在下反应。得到的产物和1,1,1-三氯乙烷，在氢氧化钾作用下反应，得到马洛替酯。



**用途**　肝脏蛋白代谢改善药。能激活肝功能，抑制肝纤维化的进展。适用于慢性

肝炎、肝硬化代偿期及晚期血吸虫病引起的肝硬化有低蛋白血症等的治疗

**生产厂家**　日本农药株式会社开发，1985 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5751; [2] Tanmaka K, Hiratu A and Kurono H. 1,3-Dithiol-2 ylidene malonic esters. US 4035387, 1977-07-12; [3] Matsui H, Tanaka H, Yabutani K, et al. Process for producing 1,3-Dithiol-2-ylidene malonates. US 4327223, 1982-04-27

# 第十三章　血液系统用药

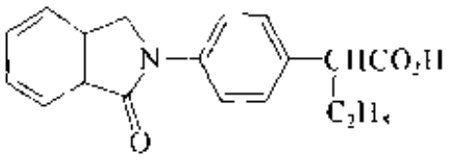
血液系统用药包括止血药、抗凝血药、抗贫血药和升白细胞药等。

## 13204　吲哚布芬　Indobufen　[63610-08-2]

**其它名称**　学名：2-[4-(1-氧代-2-异吲哚啉基)苯基]丁酸；2-[4-(1-Oxo-2-isoindolinyl)phenyl]butyric acid

别名：吲哚布洛芬；K-3920；Ibustrin

**结构式**

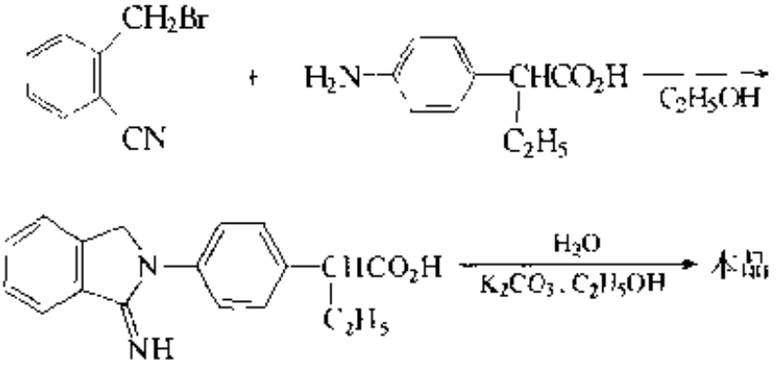


**分子式**　$C_{18}H_{17}NO_3$

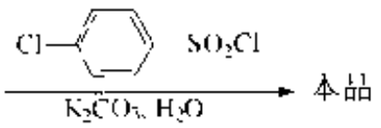
**相对分子质量**　295.34

**性状**　从甲醇结晶，熔点 182～184℃。

**制法**　方法 1：3.92g (0.02mol)邻氰基苄基溴和(0.02mol)2-(4-氨基苯基)丁酸溶于 80ml 99.9%乙醇中，回流 6h。减压浓缩至约 30ml 后，将其倾入约 400ml 乙醚中。分离出的固体用乙醇和乙醚重结晶，得2-[4-(1-亚氨基-2-异吲哚啉基)苯基]丁酸，收率 80%。将其溶于 60ml 95%乙醇后，加到 6.91g (0.05mol)碳酸钾溶于 50ml 水的溶液。回流 12h 后得澄清溶液。减压蒸去乙醇，过滤除去不溶物，滤液用 8%的盐酸（约 30ml）酸化。过滤析出的沉淀，依次用 80ml 水、15ml 8%盐酸和 40ml 水洗，再用 95%乙醇重结晶，得吲哚布芬，收率 84%，熔点 180～182℃。



方法 2：邻苯二甲酸酐、2-(4-氨基苯基)丁酸和乙酸混合，回流，倾入冰水，过滤，水洗，干燥，乙醇重结晶，得 2-[4-(1,3-二氧代-2-异吲哚啉基)苯基]丁酸，收率 85.1%。将其溶于乙酸，在剧烈搅拌下加入锌粉，回流。过滤，滤渣用乙酸洗。滤液减压蒸去溶剂，剩余物悬浮于水中，用碳酸钠溶液中和至 pH 值 6。过滤，乙醇重结晶，得吲哚布芬，收率 68.5%，熔




**用途**　为血栓素 $A_2$ 受体的特异性强效拮抗剂，有抑制血小板聚集，影响血栓形成，防止猝死等作用。用于治疗心肌缺血、出血性休克、内毒性休克、心肺性猝死、急性肾衰竭、动脉粥样硬化等。

**生产厂家**　Boehringer，Mann。开发。

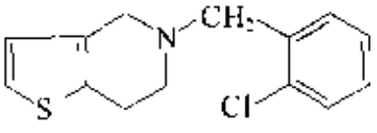
**参考资料**　[1] 孟昭力，赵彦伟，原惠玲，王德凤．抗血栓药达曲班的合成　中国医药工业杂志，1994，25(8)：340；[2] Merck Index 12th：2871

## 13206　噻氯匹定　Ticlopidine　[55142-85-3]

**其它名称**　学名：5-(2-氯苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶；5-[(2-Chlorophenyl)methyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine

别名：噻氯匹啶；氯苄噻啶；氯苄噻唑啶；氯苄噻哌啶；力抗栓；抵克立得；防聚灵；4-C-32；53-32C；Anagregal；Caudaline；Panaldine；Ticlid；Ticlodix；Ticlodone；Tiklid；Ticlosin

**结构式**




**分子式**　$C_{14}H_{14}ClNS$

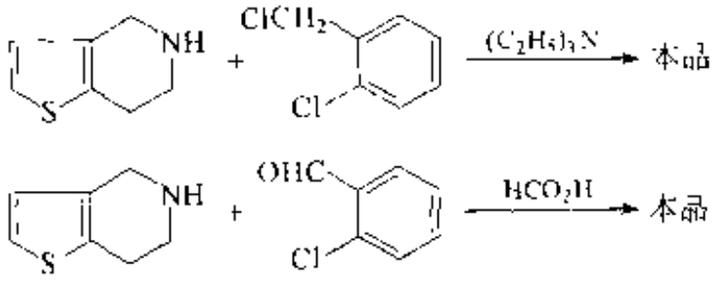
**相对分子质量**　263.79

**性状**　盐酸噻氯匹定（Ticlopidine Hydrochloride）：$C_{14}H_{14}ClNS\cdot HCl$。[53885-35-1]。白色或微黄色结晶性粉末，有特异臭，味苦。易溶于冰醋酸、乙醇或水，溶于95%乙醇、甲醇或氯仿，微溶于正丁醇，不溶于乙醚。熔点190℃（乙醇）。UV最大吸收(水)：214,268，295nm($A_{1cm}^{1\%}$303.8,13.14,2)。pKa 7.64。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（24h）：55mg/kg静脉注射；>300mg/kg口服。

**制法**　方法1：噻吩溶于无水乙醚，在0℃缓慢滴加丁基锂乙醚溶液，再在室温搅拌。然后在0～5℃滴加环氧乙烷乙醚溶液，再室温反应。用盐酸调至中性，分出醚层，回收乙醚，收集97－101℃/933Pa的馏分，得2-羟乙基噻吩，收率72%。将其溶于吡啶，在5℃以下分批加入对甲苯磺酰氯，室温搅拌。用2.5mol/L硫酸调至pH值4～5。分出油层，水洗至中性，干燥，收集70～75℃/533Pa的馏分，冰箱放置过夜，得磺酰化产物，收率87%。把磺酰化产物和邻氯苄胺溶于甲苯，回流。滤除固体，滤液用3mol/L盐酸提取。提取液浓缩，放置。滤集沉淀，用丙酮洗，得化合物（Ⅰ），收率62%。将（Ⅰ）、36%甲醛和水，90℃搅拌，用盐酸调至pH值3～4，回流。放冷，滤除沉淀，滤液用稀氢氧化钠碱化，异丙醚提取，提取液水洗，干燥，浓缩得油状物，加少许浓盐酸和丙酮，放置，析出结晶，即为盐酸噻氯匹定，收率54%，熔点189～190℃。

$\xrightarrow[(CH_3)_2CHOH,\ CH_3C_6H_5]{HCl}$ 本品盐酸盐

方法3：以4，5，6，7-四氢噻吩并［3，2-c］为原料，直接和2，α-二氯甲苯反应，即得噻氯匹定。或者4,5,6,7-四氢噻吩和2-氯苯甲醛反应，也可得到噻氯匹定



**用途**　血小板膜稳定剂，有抑制血小板聚集，阻止血栓形成，降低血液粘稠度，改善微循环等作用。其作用优于阿司匹林、磺吡唑酮和潘生丁。用于血管手术和体外循环发生的血栓、动脉闭塞性脉管炎及闭塞性动脉硬化。可降低中风、心肌梗塞或血栓栓塞性中风的血管坏死发生率。

**生产厂家**　法国 Sanofi 公司1978年首次上市。

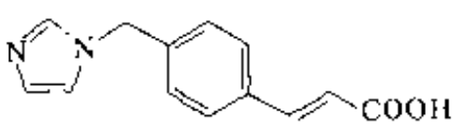
**参考资料**　［1］Merck Index 12th：9569；［2］刘秀杰．噻氯匹定合成路线图解．中国医药工业杂志，1990，21（10）：451；［3］刘少诚，王淑珍，薛柳玲，杨智军，姚雅丽．抗血小板药 Ticlopidine 的合成．中国药物化学杂志，1992，2(4)：56～57；［4］岑均达．盐酸噻氯匹定的合成．中国医药工业杂志，1997，28（5）：197～199

## 13207　奥扎格雷　Ozagrel　[82571-53-7]

**其它名称**　学名：(*E*)-4-(1-咪唑基甲基)肉桂酸钠；(*E*)-4-(Imidazol-1-ylmethyl) cinnamic acid

别名：OKY-046；Cataclot；Xanbon

**结构式**



**分子式**　$C_{13}H_{12}N_2O_2$

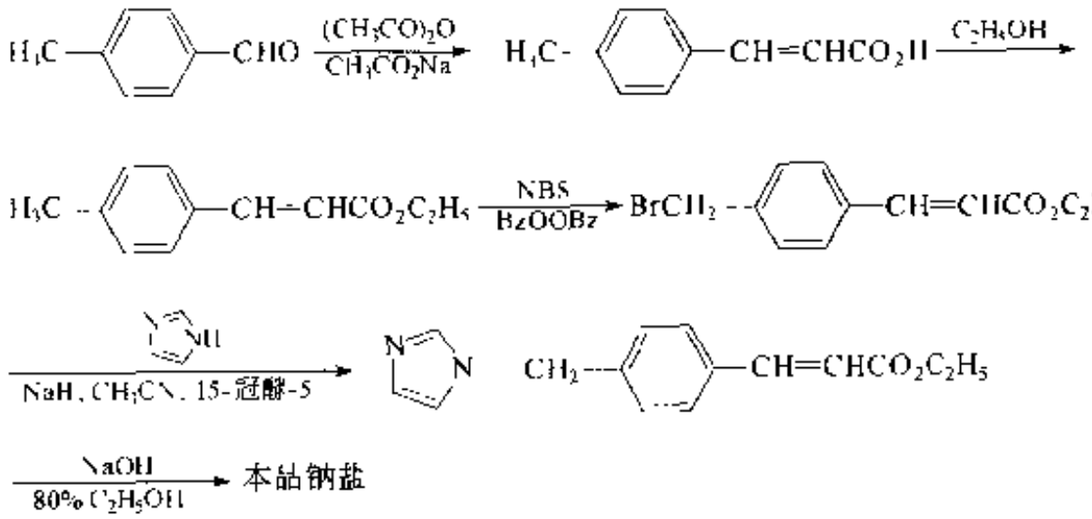
**相对分子质量**　228.25

**性状**　从乙醇-乙醚得棱状结晶，熔点223～224℃。

盐酸奥扎格雷（Ozagrel Hydrochloride）：$C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$。［78712-43-3］。从乙醇-乙醚结晶，熔点214～217℃。

奥扎格雷钠（Ozagrel Sodium）：$C_{13}H_{11}N_2NaO_2$。白色结晶或结晶性粉末，无臭，味酸苦。易溶于水，溶于甲醇，几不溶于乙醇、丙酮或乙醚。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠（mg/kg）：1940，1580，1150，1300 静脉注射；3800，3600，5900，5700 口服；2450，2100，2300，2250 皮下注射。

**制法**　以对甲基苯甲醛为原料，和乙酸酐进行醇醛缩合后脱水，生成3-对甲苯基丙烯酸，乙酯化为3-对甲苯基丙烯酸乙酯，以过氧化苯甲酰为引发剂，用*N*-溴代琥珀酰亚胺（NBS）对环上的甲基溴化为溴甲基，再和咪唑反应后水解生成奥扎格雷钠，熔点308℃（分解）。




**用途**　强力血栓素合成酶抑制剂。通过抑制血栓素合成酶，降低体内血栓素$A_2$（$TXA_2$），并促进前列环素（$PGI_2$）的生成，以对抗血小板的聚集和脑血管的痉挛，而对环氧化酶等其它花生四烯酸代谢酶几乎无影响。临床用于蛛网下腔出血术后的脑痉挛以及伴随脑痉挛的脑缺血症状，及脑血栓症急性期伴随的运动障碍的改善。

**生产厂家**　日本小野药品工业公司开发，1988年4月在日本首次上市。

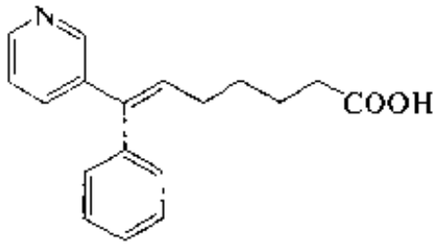
**参考资料**　郭信福，尹升镇，赵龙铉．奥扎格雷钠的合成．中国医药工业杂志，1995，26(5)：196－197

## 13208　伊波格雷 Isbogrel　[89667-40-3]

**其它名称**　学名：(*E*)-7-苯基-7-(3-吡啶基)-6-戊烯酸；(*E*)-7-Phenyl-7-(3-pyridinyl)-6-heptenoic acid

别名：依布格雷；CV-4151

**结构式**




**分子式**　$C_{18}H_{19}NO_2$

**相对分子质量**　281.35

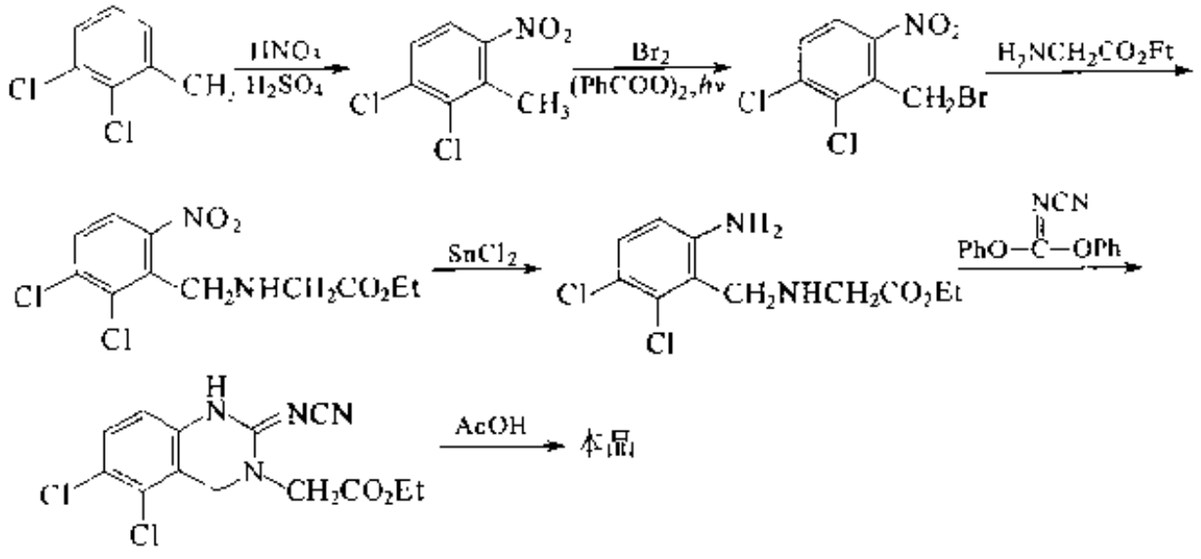
**性状**　熔点114～115℃。

**制法**　3-苯甲酰基吡啶（Ⅰ）和磷化物（Ⅱ）进行Wittig反应，生成1:1的（*E*）和（*Z*）的混合物（Ⅲ）。该混合物用氢溴酸水溶液处理，异构化得到伊波格雷。

N-(2,3-二氯-6-硝基苄基)甘氨酸乙酯盐酸盐经 $SnCl_2$/HCl 还原得到 N-(2,3-二氯-6-氨基苄基)甘氨酸乙酯。

在室温和搅拌下，将 0.28gN-(2,3-二氯-6-氨基苄基)甘氨酸乙酯溶于 2ml 异丙醇中，加入 0.24gN-氰基亚胺碳酸二苯酯，搅拌 20min。过滤出固体，用小量苯洗，得 0.23g (2-氰基亚氨基-5,6-二氯-1,2,3,4-四氢嘧唑啉-3-基)乙酸乙酯，收率 70.6%，粗品可用二甲基甲酰胺重结晶，熔点 268～275℃。

在室温下，将 0.163g 上述得到的产物悬浮于 2ml 乙酸中，在 100℃搅拌 30min。冷却，过滤析出的结晶，用乙腈洗，得 0.116g 阿那格雷，熔点＞300℃，收率 91%。




**用途**　血小板凝聚抑制剂，用于治疗与血小板增多有关的各种病症。

**生产厂家**　美国罗伯特制药公司（Roberts Pharmaceuticals）开发，1997 年在美国首次上市。

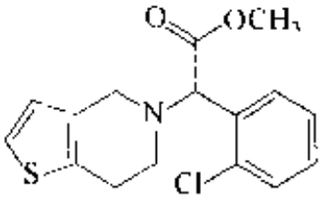
**参考资料**　[1] 康影，王瑞，孙铁民，刘少斌. 血小板凝聚抑制剂阿那格雷的合成. 中国医药工业杂志，2001，32 (2)：51～52；[2] Lang P C. Process for the preparation of imidazoquinazolinone derivatives. EP 994114，2000-04-19；[3] Reiter J，Trinka P，Toempe P，et al. Process for the preparation of 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2[3*H*]-one. US 5391737，1995-02-21；[4] Jenks T A. 5,6-Dichloro-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinoquinazoline-3-acetate hydrohalides. US 4146718，1979-03-27；[5] Yamaguchi H，Ishikawa F. Synthesis and reaction of 2-chloro-3,4-dihydrothienopyrimidines and-quinazolines. Heterocycl Chem，1981，18 (1)：67～70；[6] Lang P C. Process for the preparation of ethyl-*N*-(2,3-dichloro-6-nitrobenzyl)glycine. US 5801245，1998-02-1；[7] Lang P C. Process for the preparation of ethyl-*N*-(2,3-dichloro-6-nitrobenzyl)glycine. EP 778258，1997 06-11；[8] Reiter J，Trinka P，Toempe P，et al. Preparation of 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo (2,1-*b*) quinazolinn-2 (3*H*)-one GB 2256195，1992-12-02

## 13210　氯吡格雷　Clopidogrel　[113665-84-2]

**其它名称**　学名：(*S*)-α-(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-5(4*H*)-乙酸甲酯；(*S*)-α-(2-Chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridine-5(4*H*)-acetic acid methyl ester

别名：氯匹格雷；SR-25990；SR-25990C；Clopidogrel Hydrogensulfate；Plavix

**结构式**



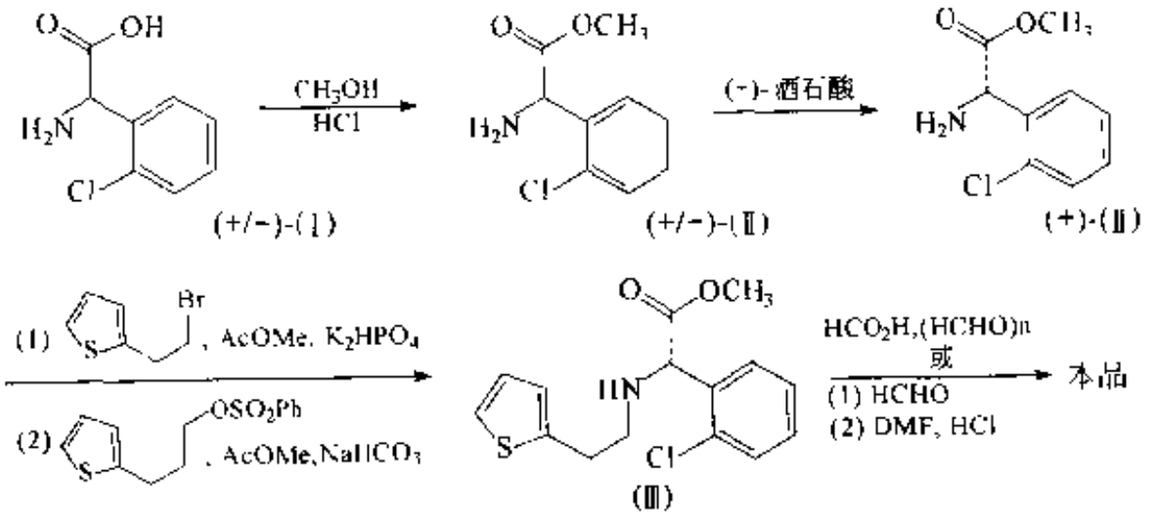
**分子式**　$C_{16}H_{16}ClNO_2S$

**相对分子质量**　321.83

**性状**　无色油。$[\alpha]_D^{20}+51.52°$(*C*－1.61，甲醇)。

硫酸氯吡格雷 (Clopidogrel Sulfate)：$C_{16}H_{16}ClNO_2S\cdot H_2SO_4$。[135046-48-9]。白色结晶，熔点 184℃。$[\alpha]_D^{20}+55.10°$(*C*＝1.891，甲醇)。

**制法**　外消旋的 2-(2-氯苯基)甘氨酸(Ⅰ)在氯化氢作用下，用甲醇酯化得到外消旋的2-(2-氯苯基)甘氨酸甲酯(Ⅱ)，再用(+)-酒石酸拆分，得到(+)-(Ⅱ)，然后和2-(2-溴乙基)噻吩在乙酸甲酯中，磷酸氢二钾存在下烷化；或者和2-[2-(苯基磺酰氧基)乙基 噻吩在乙酸甲酯中，碳酸氢钠存在下烷化，得到化合物 (Ⅲ)。最后用甲酸和甲醛环化，得到氯吡格雷。




**用途**　血小板聚集抑制剂，用于粥样硬化症。

**生产厂家**　日本第一制药和法国山诺菲 (Sanofi) 公司共同开发，1998 年在美国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2457；　[2] Aubert D, Ferrand C and Maffrand J P. Tnieno[3,2-*c*]pyridine derivatives and their therapeutic application. US 4529596, 1985-07-16；[3] Badore A and Frehel D. Dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5-(4,5,6,7-te-

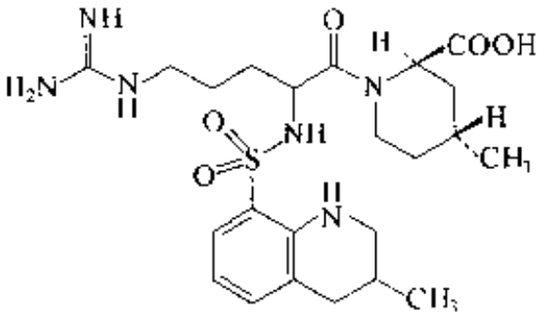
trahydro[3,2-c]thieno pyridyl)(2-chlorophenyl)-acetate and the pharmaceutical compositions containing it. US 4847265, 1989-07-11

## 13211　阿加曲班　Argatroban　[74863-84-6]

**其它名称**　学名：(2*R*,4*R*)-1-[5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-1-氧代-2-[[(1,2,3,4-四氢-3-甲基-8-喹啉基)磺酰基]氨基]戊基]-4-甲基-2-哌啶羧酸；(2*R*,4*R*)-1-[5-[(Aminoiminomethyl)amino]-1-oxo-2-[[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-8-quinolinyl)sulfonyl]amino]pentyl]-4-methyl-2-piperidinecarboxylic acid

别名：阿戈托班；Argipidine；MQPA；DK-7419；MCI-9038；MD-805；OM-805；Novastan；Slonnon

**结构式**



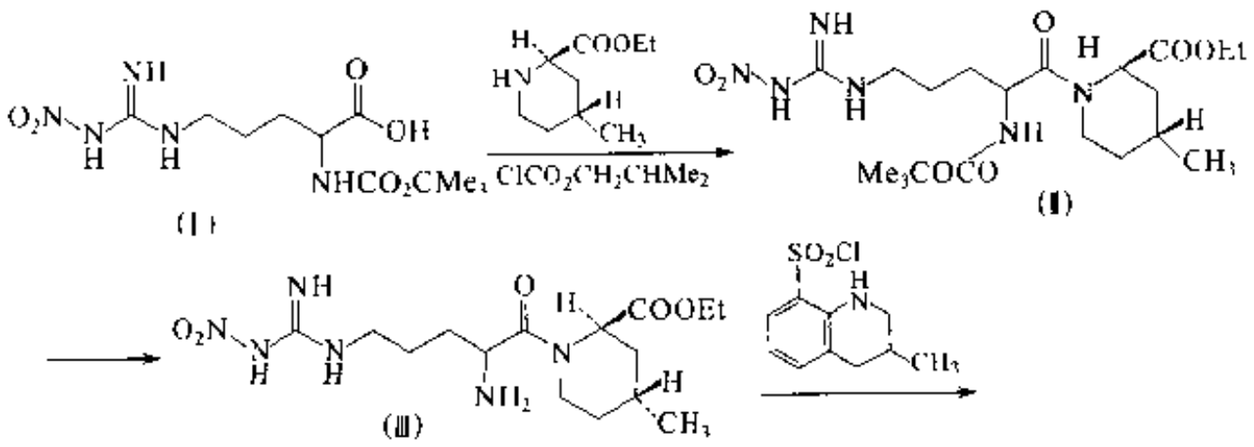
**分子式**　$C_{23}H_{36}N_6O_5S$

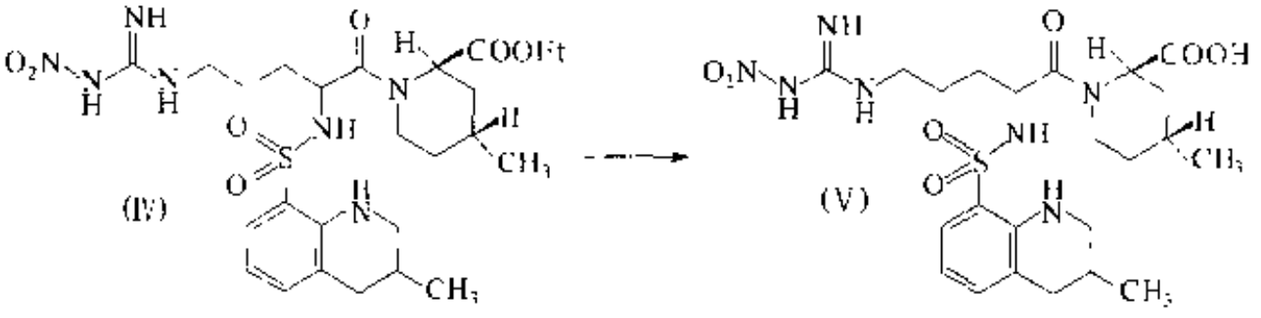
**相对分子质量**　508.64

**性状**　从乙醇结晶，熔点 188～191℃。

一水合物：$C_{23}H_{36}N_6O_5S\cdot H_2O$。[141396-28-3]。从含水乙醇结晶，熔点 176～180℃，$[\alpha]_D^{27}$ +76.1°（*C*=1，0.2mol/L 盐酸）。

**制法**　$N^G$-硝基-*N*-叔丁氧羰基精氨酸（Ⅰ）和 4-甲基-2-吡啶羧酸乙酯反应，得化合物（Ⅱ），收率 74.5%。（Ⅱ）脱去氨上的保护基后，再用 3-甲基-8-喹啉磺酰氯酰化，得化合物（Ⅳ），收率 92.1%。接着水解成游离羧酸后，再在钯-炭上催化氢化，得阿加曲班，收率 94%。





$\xrightarrow{H_2,\ Pd\text{-}C}$ 本品

**用途**　抗血栓形成药。合成凝血酶抑制剂。对凝血酶有很强的选择性抑制作用，抑制由凝血酶引起的血小板聚集，对纤维蛋白酶的抑制较弱，有纤维溶解的促进作用。用于慢性动脉闭塞症。

**生产厂家**　日本第一制药公司和日本三菱化成公司开发，1990 年上市。

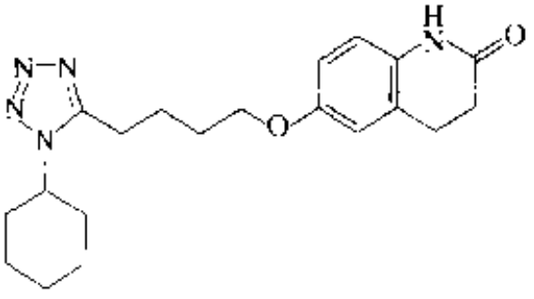
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 816; [2] Okamoto S, Kikumoto R, Ohkubo K, et al. $N^2$-Naphthalenesulfonyl L-arginine derivatives, and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. US 4049645, 1977-09-20; [3] Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al. $N^2$-Arylsulfonyl-L-argininamides and the pharmaceutically acceptable salts thereof. US 4258192, 1981-03-24

## 13212　西洛他唑　Cilostazol　[73963-72-1]

**其它名称**　学名：6-[4-(1-环己基-1*H*-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮；6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

别名：OPC-13013；Pletaal

**结构式**



**分子式**　$C_{20}H_{27}N_5O_2$

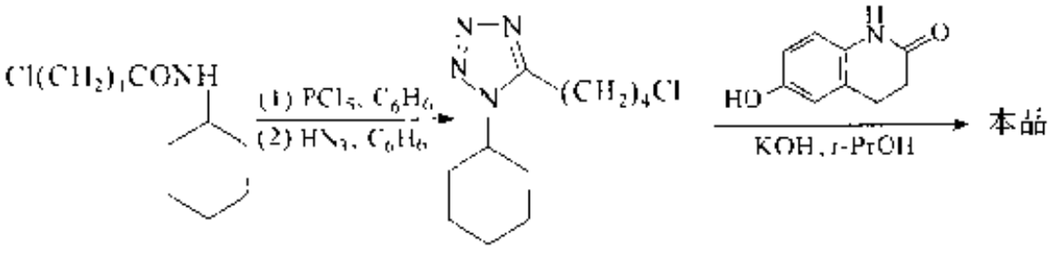
**相对分子质量**　369.47

**性状**　从甲醇得无色针状的结晶，熔点 159.4～160.3℃。UV 最大吸收（甲醇）：257nm（ε15200）。易溶于乙酸、氯仿、*N*-甲基-2-吡咯啉酮或二甲亚砜，几不溶于乙醚、水、0.1mol/L 盐酸或 0.1mol/L 氢氧化钠。

**制法**　以 5-氯-*N*-环己基戊酰胺为原料。在冰浴冷却下，往 1.75g 5-氯-*N*-环己基戊酰胺在 15ml 苯的溶液中，缓慢加入 1.9g 五氯化磷，再在室温搅拌 1h。在室温和搅拌下，加入 1.4mol/L $HN_3$ 在 11ml 苯中的溶液。搅拌过夜后，再回流 2h。减压蒸去溶剂，剩余物倾入冰水，用氯仿提取。提取液依次用水、稀碳酸氢钠溶液和水洗，无水硫酸钠干燥。蒸去氯仿后，剩余物用异丙醇-水重结晶，得 1.7g

5-(4-氯丁基)-1-环己基四唑，为无色针状结晶，收率87%，熔点48～49℃。

将3.2g 6-羟基-3,4-二氢-2(1*H*)-喹啉酮和1.4g氢氧化钾溶于20ml异丙醇，在回流下，滴加5.7g上面得到的四唑化合物在15ml异丙醇中的溶液。继续回流搅拌4h。减压浓缩至干，剩余物用氯仿提取。提取液依次用1mol/L氢氧化钠溶液、稀盐酸和水洗，无水硫酸钠干燥。蒸去氯仿，剩余液用硅胶层析，氯仿-甲醇（30:1）洗脱，然后再用甲醇-水重结晶，得6.0g无色针状结晶的西洛他唑，收率74%，熔点158～159℃。




**用途**　能明显抑制各种聚集诱导剂引起的血小板聚集，且可使聚集块解离，不引起二次聚集，对胶原、ADP、花生四烯酸、月桂酸钠引起的脑循环及末梢循环障碍的模型有明显的抗血栓作用。用于慢性动脉闭塞性溃疡、疼痛及冷感等局部缺血性疾病。

**生产厂家**　日本大冢制药公司开发，1988年上市。

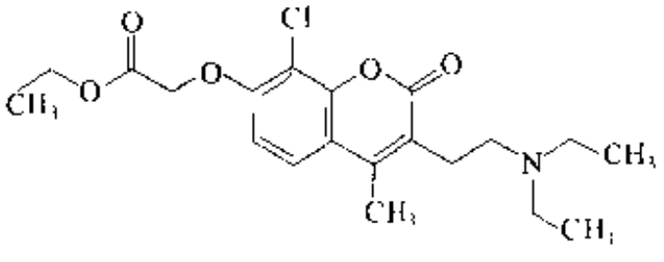
**参考资料**　[1] Nishi T, Tabusa F, Tanaka T, Shimizu T, Kanbe T, Kimura Y and Nakagawa K. Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. Ⅱ. 6-[3-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl) propoxy]-1, 2-dihydro-2-oxoquinoline and related compounds. Chem Pharm Bull, 1983, 31(4): 1151-1157; [2] Merck Index 12th: 2335; [3] Nishi T and Nakagawa K. Tetrazolylalkoxycarbostyril derivatives and pharmaceutical compositions containing them. US 4277479, 1981-07-07

## 13213　氯克罗孟　Cloricromen　[68206-94-0]

**其它名称**　学名：[[8-氯-3-[2-(二乙氨基)乙基]-4-甲基-2-氧代-2-*H*-1-苯并吡喃-7-基]氧]乙酸乙酯；[[8-Chloro-3-[2-(diethylamino)ethyl]-4-methyl-2-oxo-2*H*-1-benzopyran-7-yl]oxy]acetic acid ethyl ester

别名：8-Chlorocarbochromen；AD$_6$；Cromocap；Proendotel

**结构式**

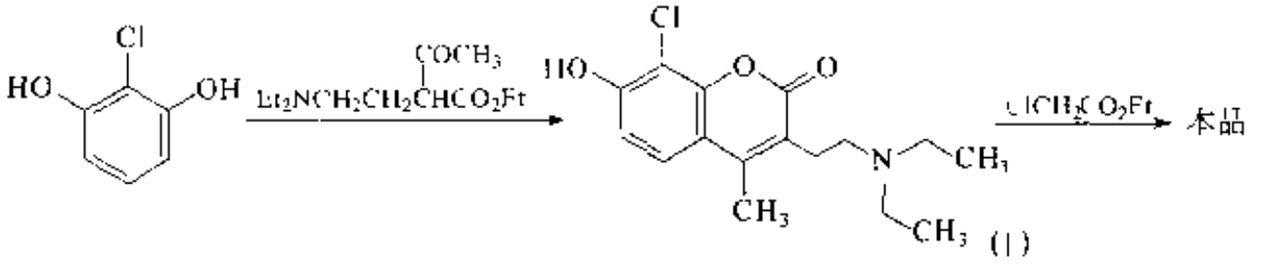


**分子式**　$C_{20}H_{26}ClNO_5$　　**相对分子质量**　395.88

**性状**　从乙酸乙酯结晶，熔点 147～148℃。

盐酸氯克罗孟（Clorieromen Hydrochloride）：$C_{20}H_{26}ClNO_5 \cdot HCl$。[74697-28-2]。熔点 219～220℃。

**制法**　2-氯间苯二酚和 2-(2-二乙氨基乙基)乙酰乙酸乙酯反应，环合得到化合物（Ⅰ）。再和氯乙酸乙酯反应，得到氯克罗孟。




**用途**　冠脉扩张药和抗血栓药。能增强血管内皮产生前列环素，增强多形核白细胞的抑制血小板聚集作用。可明显改善运动耐受性和减少心绞痛病人硝酸酯的使用。用于抗凝血。

**生产厂家**　意大利 Fidia 公司开发，1991 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 2467; [2] Della Valle F. Selected process for producing monohaolgenated derivatives of 7-hydroxy-coumarin. US 4296039, 1981-10-20; [3] Della Valle F. Monohalogenated derivatives of 7-hydroxy-coumarin, pharmaceutical compositions containing the same and methods of using said compositions. US 4452811, 1984-06-05

# 第十四章　激素及其有关药物

激素及其有关药物包括前列腺素、性激素与促性激素、避孕药、肾上腺皮质激素与促肾上腺皮质激素、甲状腺激素与抗甲状腺激素、糖尿病治疗药。

## 第一节　前列腺素

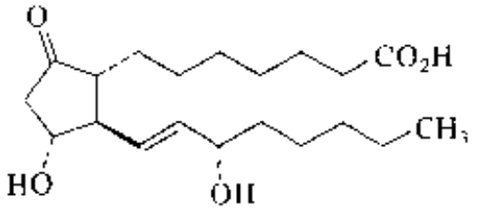
前列腺素，简称PG，是一类具有广泛生理活性、作用极强的重要内源性激素物质。在临床上，前列腺素有着各种各样的用途。PGE和PGF可使垂体释放催产素造成妇女子宫强烈收缩，可用于终止妊娠和催产。$PGE_1$、$PGE_2$和PGA能抑制胃液分泌，保护胃壁细胞，可用于治疗胃溃疡、出血性胃炎和肠炎，对因组织胺、胃泌素等刺激引起的胃酸分泌也有显著的抑制作用。$PGI_2$对血小板功能有多种生理作用，是目前抗血栓形成药的研究对象。另外，PG在治疗哮喘、支气管扩张、排尿疼痛等方面也有一定的用途，在畜牧业上广泛用于促进繁殖。

### 14101　前列地尔　Alprostadil　[745-65-3]

**其它名称**　学名：(11$\alpha$,13*E*,15S)-11,15-二羟基-9-氧代前列-13-烯-1-酸(11$\alpha$,13*E*,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxoprost-13-en-1-oic acid

别名：前列腺素 $E_1$；Prostaglandin $E_1$；Prostine VR；$PGE_1$；U-10136；Caverject；Liple；Minprog；Palux；Prostandin；Prostivas

**结构式**

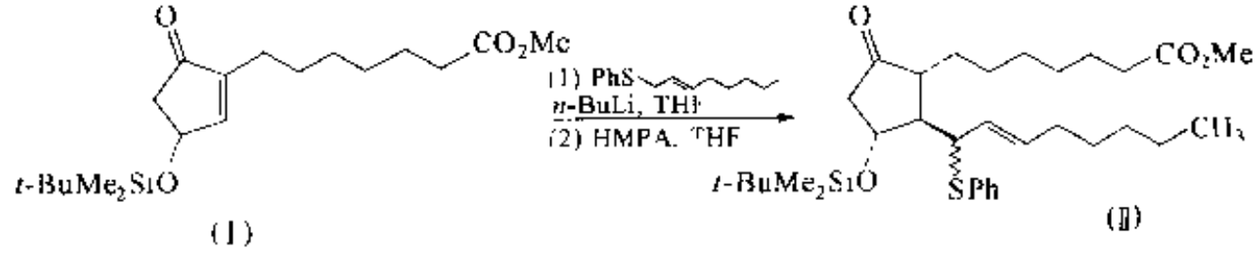


**分子式**　$C_{20}H_{34}O_5$

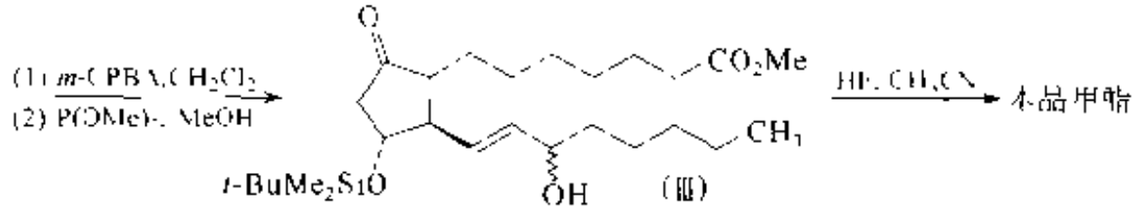
**相对分子质量**　354.49

**性状**　从乙酸乙酯-戊烷结晶，熔点115～116℃。在pH值<4或>8时易失水。$[\alpha]_{578}$ 61.6°（*C*=0.56，四氧呋喃）。

**制法**　从环戊烯衍生物（Ⅰ）出发，经下列反应而得。




(Ⅰ)　(Ⅱ)




**用途**　为花生四烯的衍生物。能显著地抑制和解除血小板凝集，改善血液微循环，同时还直接作用血管平滑肌，扩张动脉血管，半衰期长达 5～10 分钟，临床用于各类型心绞痛、缩小心肌梗塞面积、维持婴幼儿动脉导管开放、体动脉和肺动脉高压、周围血管疾病以及其它形式体外循环中的抗凝治疗。

**生产厂家**　1981 年首次在美国获准上市。

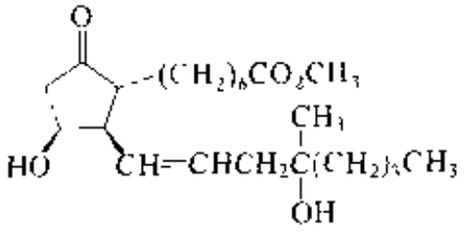
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：8063；[2] Nokami J，Ono T，Iwao A and Wakabayashi S. Regioselective reaction of allylic carbanion derived from 1-phenylthio-2-octene with conjugated cyclopentenone derivative and synthesis of prostaglandin $E_1$. Bull Chem Soc Jpn，1982，55(9)：3043～3044

## 14102　米索前列醇　Misoprostol　[59122-46-2]

**其它名称**　学名：(11α，13*E*)-11，16-二羟基-16-甲基-9-氧代前列-13-烯-1-酸甲酯；(11α，13*E*)-11，16-Dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oic acid methyl ester

别名：密索普托；米索普鲁斯托尔；喜克溃；SC-29333；Cytotec

**结构式**

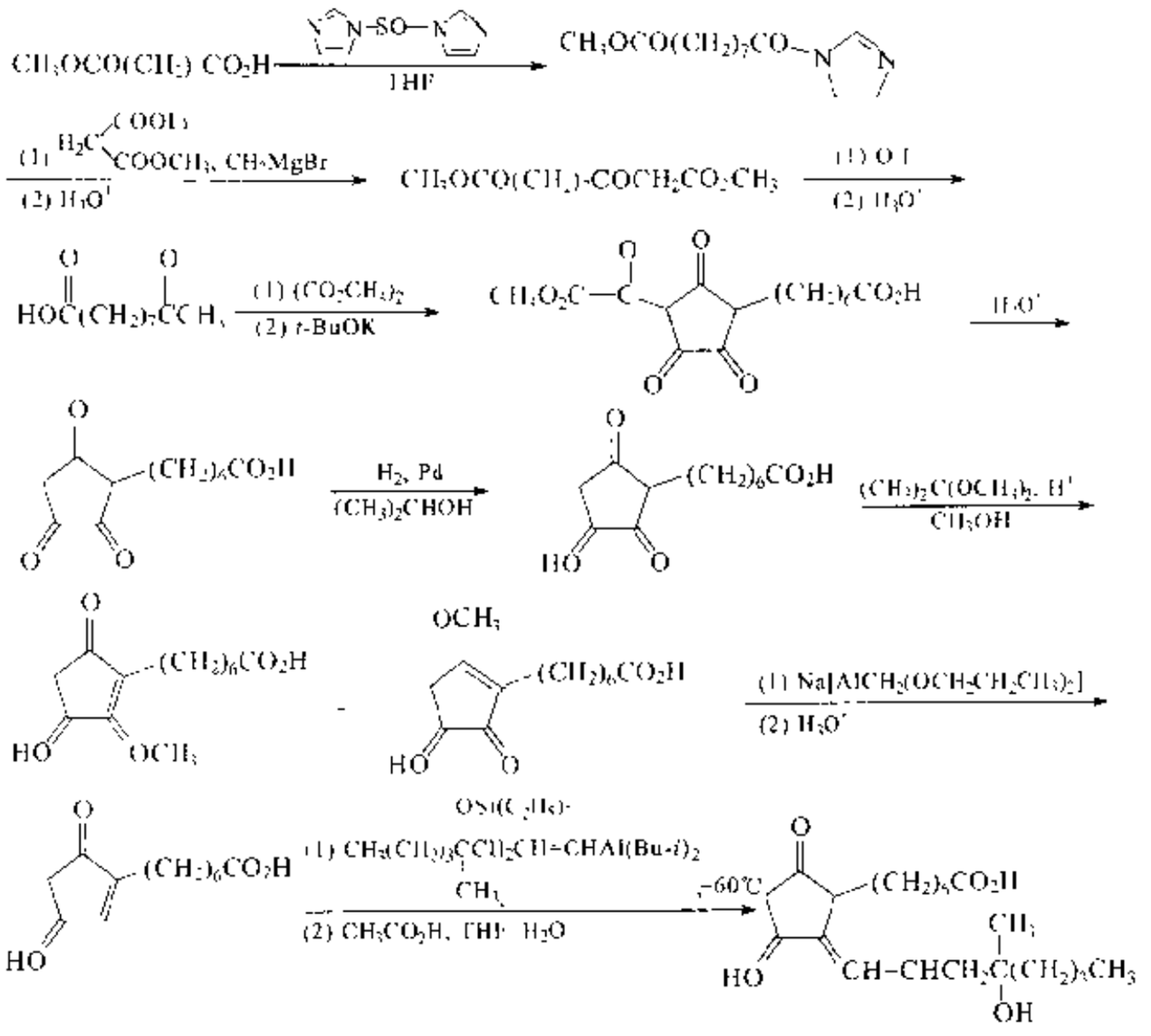



**分子式**　$C_{22}H_{38}O_5$

**相对分子质量**　382.54

**性状**　淡黄色粘稠液体。和乙醇、乙醚或氯仿混溶，极难溶于水或正己烷。在室温下很不稳定，会发生热差向异构化变成 8-异构体。对 pH 值也极为敏感，在酸性和碱性中脱去 11α 位的羟基，转化为 A 型前列腺素，并异构化为 B 型前列腺素。但在羟丙基甲基纤维素的分散体系中比较稳定，可在常温下保存。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠，小鼠(mg/kg)：40～62，70～160 腹腔注射；81～100，27～138 口服。

**制法**　以壬二酸为原料，和二咪唑亚砜反应，生成咪唑的酰化产物，该产物有很强的酰化活性，和丙二酸单甲酯反应后，再酸化脱羧生成 2-[8-(甲氧基羰基)辛酰基]乙酸甲酯，再经水解脱羧生成 8-氧代癸酸，和草酸二甲酯环合再脱羧生成 3 位取代的环戊三酮，选择性氧化其中的一个羰基为羟基，经和丙酮缩醛反应后再还原生成 4-羟基-2-(庚酸甲酯-7-基)-2，3-环戊烯酮，最后和有机铝试剂反应得到米索前列醇。该路线复杂，且有些产物的纯化需经层析，总收率不到 1%。



**用途** 第一个化学合成前列腺素 $E_1$ 类抗溃疡药，有强大的抑制胃酸分泌作用和防止溃疡形成作用，能抑制的胃酸包括基础胃酸分泌和由于组胺五肽胃泌素、食物或咖啡刺激引起的胃酸分泌，还能减少夜间的胃酸分泌。是最早应用于临床的抗消化性溃疡药。对延长溃疡复发优于 $H_2$ 受体拮抗剂，但缓解消化性溃疡疼痛的效果不及 $H_2$ 受体拮抗剂。用于胃和十二指肠溃疡，特别适用于前列腺素水平低的病例。

**生产厂家** 美国赛尔药厂（Searle）开发，1987 年正式上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 6297; [2] Lu Y F, So R, To D, et a. Misoprostol. US 5684177, 1997-11-04; [3] Lu Y F, So R, To D, et al. Misoprostol, process for its preparation using an organometallic cuprate complex. EP 807634, 1997-11-19

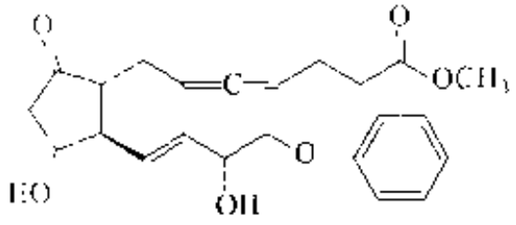
## *14103 恩前列素 Enprostil* [73121-56-9]

**其它名称** 学名：[1α,2β(1*E*,3*R**),3α]-7-[3-羟基-2-(3-羟基-4-苯氧基-1-丁烯基)-5-氧环戊基]-4,5-庚二烯酸甲酯；[1α,2β(1*E*,3*R**),3α]-7-[3-Hydroxy-2-(3-hy-

droxy-4-phenoxy-1-butenyl)-5-oxocyclopentyl_-4,5-heptadienoic acid methyl ester

别名：RS-84135；Camleed；Fundyl；Gardrin（e）；Syngard

**结构式**

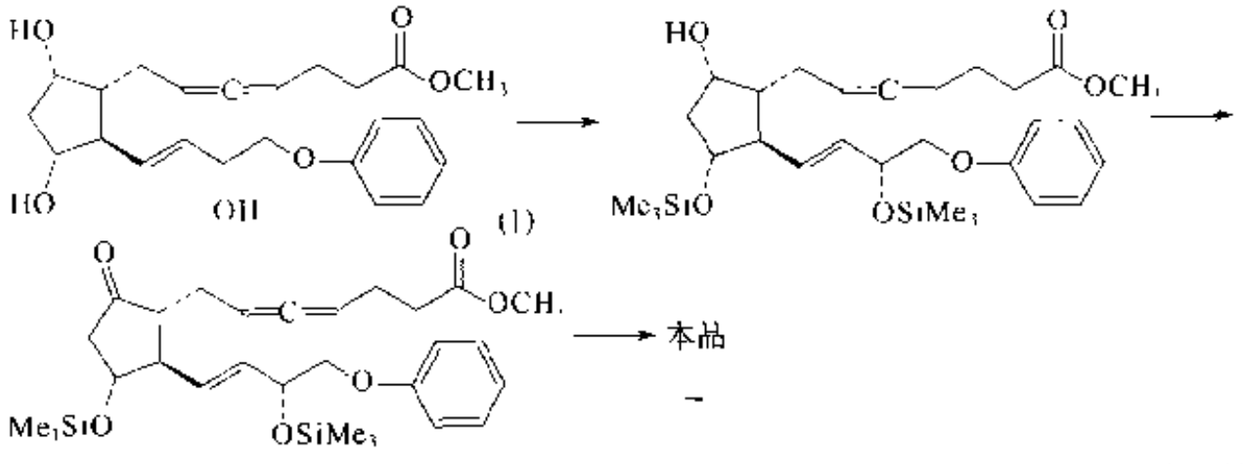


**分子式**　$C_{23}H_{28}O_6$

**相对分子质量**　400.47

**性状**　广色或类白色蜡状固体，在30℃软化，46℃液化。极易溶于水，溶丁乙醇或丙二醇或碳酸丙烯酯。UV最大吸收（甲醇）：220，265，271，277nm（ε10200，1380，1740，1450）。

**制法**　化合物（Ⅰ）先经硅烷化，再氧化，然后脱硅烷基，得到恩前列素。



**用途**　为合成的去氢$PGE_2$，能抑制动物和人体的基础胃酸和由组胺、五肽胃泌素、食物等引起的胃酸分泌。用于胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡。

**生产厂家**　美国Syntex公司开发，1985年1月上市。

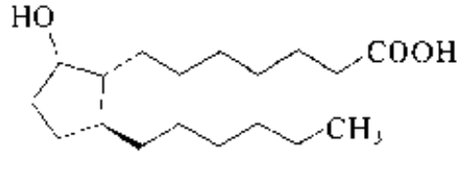
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：3629；[2] Van Horn A R，Garay G and Edwards J A. (DL) -16-Phenoxy-and 16-substituted phenoxy-9-keto prostatrienoic acid derivatives and process for the production there of. US 4178457，1979-12-11

## 14104　罗沙前列醇　Rosaprostol　[56695-65-9]

**其它名称**　学名：9-羟基-19，20-二去甲前列腺烷酸；9-Hydroxy-19，20-bisnor-prostanoic acid

别名：C-83；IBI-C83；AY-22469；Rosal

**结构式**



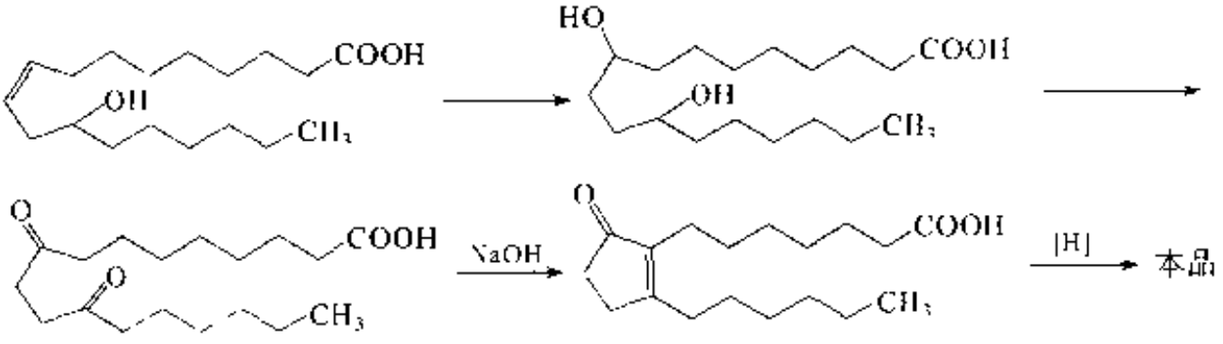
**分子式**　$C_{18}H_{34}O_3$

**相对分子质量**　298.47

**性状**　油状物

罗沙前列醇钠(Rosaprostol Sodium):$C_{18}H_{33}NaO_3$，白色固体，急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠和大鼠(mg/kg):约3000 口服；>5000 口服。

**制法** 顺式-12-羟基十八碳-9-烯酸氧汞化得到 9，12-二羟基十八碳酸，再氧化得二酮化物，在氢氧化钠作用下环合，得到 7-(2-己基-5-氧环戊烯基)庚酸。最后还原得到罗沙前列醇。




**用途** 用于胃溃疡，十二指肠溃疡，胃炎，十二指肠炎，医原性胃、十二指肠病变。

**生产厂家** 意大利 Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S. P. A. 公司开发，1985 年上市。

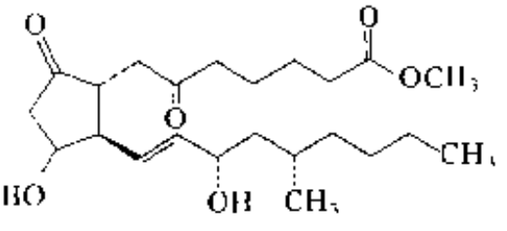
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8419; [2] Valcavi U. 19,20-Bis-nor-prostenoic acids as hypotipemic compounds. US 4073938, 1978-02-14; [3] Valcavi U, Inrocenti E, Farina P, et al. Process for preparing 7-(2-hexyl 5-hydroxy-cyclopentyl) heptanoic acid. US 4894473, 1990-01-16

## 14105 奥诺前列素 Ornoprostil [70667-26-4]

**其它名称** 学名：( )-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-羟基-2-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-羟基-5-甲基-1-壬烯基]-ε,5-二氧环戊烷庚酸甲酯;Methyl(−)-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-ε,5-dioxocyclopentaneheptanoate

别名：Ronoprost；ONO-1308；OU-1308；Alloca；Ronok

**结构式**




**分子式** $C_{23}H_{38}O_6$

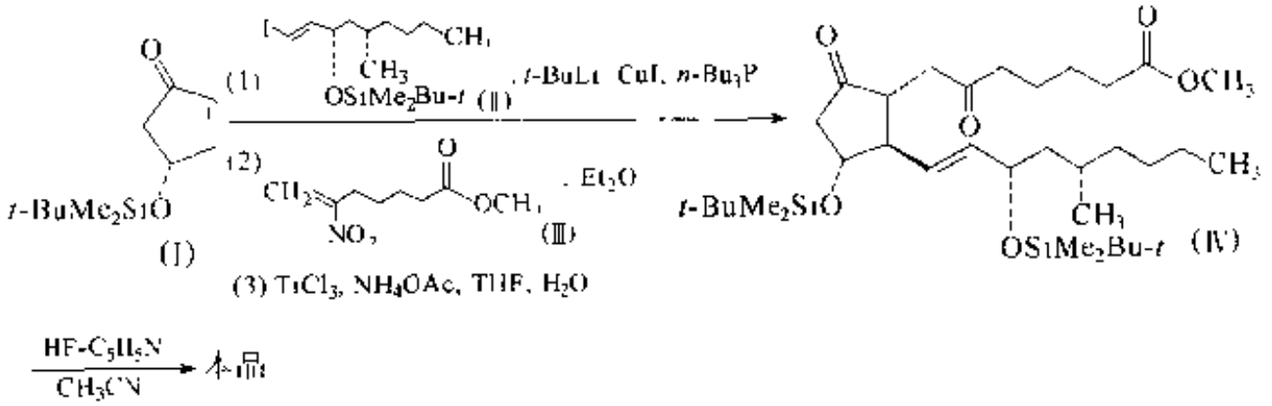
**相对分子质量** 410.55

**性状** 急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌大鼠，雄、雌小鼠(mg/kg):61，44，39.5，35 口服；5.3，4.9，43.5，43.5 皮下注射；13.2，10.2，30，32.5 静脉注射。

**制法** 化合物（Ⅱ）（5.16g、13.0mmol）用 2.0mol/L 的叔丁基锂的戊烷

溶液处理后，再加入碘化亚铜和三丁基磷在干燥乙醚中的溶液，反应得到有机铜试剂。然后加入化合物（Ⅰ）(2.12g,10mmol)的乙醚溶液，再加入化合物（Ⅲ）（2.25g，12.0mmol）的乙醚溶液，反应至完全，反应液倾入25%三氯化钛的水溶液（74.4ml，120mmol）和乙酸铵（55.5g，720mmol）在184ml水和500ml四氢呋喃的溶液，在室温下搅拌18h，用碳酸氢钠水溶液中和后，用己烷提取多次。提取液合并，用盐水洗，无水硫酸镁干燥，减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离，得3.32g化合物（Ⅳ），收率52%。

化合物（Ⅳ）（250mg，0.39mmol）和0.9ml氟化氢-吡啶络合物在18ml乙腈中，在室温下反应2.5h。常法处理，得到139mg奥诺前列素，收率87%。




**用途**　用于胃溃疡。

**生产厂家**　普强公司开发，1987年上市。

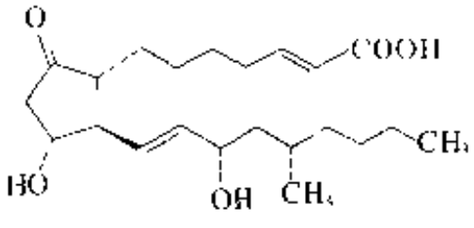
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7003; [2] Tanaka T, Hazato A and Kurozumi S. 6-Nitroprostaglandin derivatives. US 4649156, 1987-03-10

## 14106　利马前列素　Limaprost　[74397-12-9]

**其它名称**　学名：(2*E*,11α,13*E*,15*S*,17*S*)-11,15-二羟基-17,20-二甲基-9-氧代前列-2,13-二烯-1-酸(2*E*,11α,13*E*,15*S*,17*S*)-11,15-Dihydroxy-17,20-dimethyl-9-oxoprosta-2,13-dien-1-oic acid

别名：利马前列；利马司特；ONO-1206；OP-1206；Opalmon；Prorenal

**结构式**



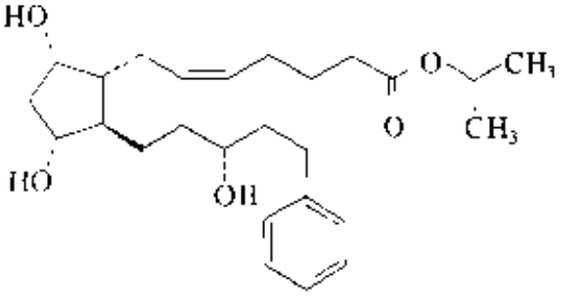
**分子式**　$C_{22}H_{36}O_5$

**相对分子质量**　380.52

**性状**　白色结晶，熔点97～100℃。

别名：PhXA-41；Xalata

**结构式**

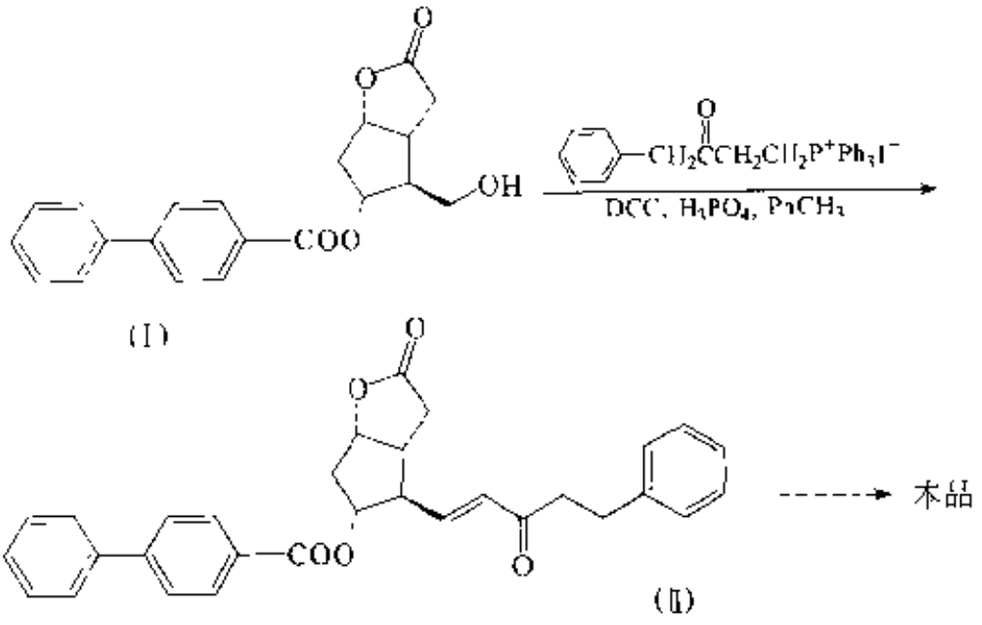


**分子式**　$C_{26}H_{40}O_5$

**相对分子质量**　432.60

**性状**　无色油。$[\alpha]_D^{20}$ +31.57°（$C$=0.91，乙腈）。

**制法**　化合物（Ⅰ）溶于甲苯，冷至 18℃，加入二环已基碳化二亚胺（DCC）和磷酸，然后加入（4-苯基-3-氧丁基）三苯基鏻碘化物，缩合得到化合物（Ⅱ），再通过 6 步反应转化为产物。




**用途**　用于治疗青光眼。

**生产厂家**　瑞士和美国 Pharmacia & Upjohn 开发，1996 年在美国上市。

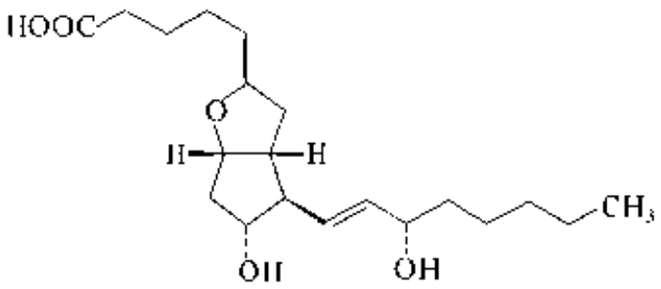
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5387;　[2] Ivanics J, Szabo T, Hermecz I, et al. Chemical process. WO 9300329, 1993-01-07

## 14108　依前列醇　Epoprostenol　[35121-78-9]

**其它名称**　学名：(5*Z*,9α,11α,13*E*,15*S*)-6,9-环氧-11,15-二羟基前列-5,13-二烯-1-酸；(5*Z*,9α,11α,13*E*,15*S*)-6,9-Epoxy-11,15-dihydroxyprosta-5,13-dien-1-oic acid

别名：前列环素；Prostacyclin；Prostaglandin $I_2$；Prostaglandin X；$PGI_2$；PGX；U-53217；Prostacyclin Sodium；U-53217A；Cyclo-Prostin；Flolan

**结构式**



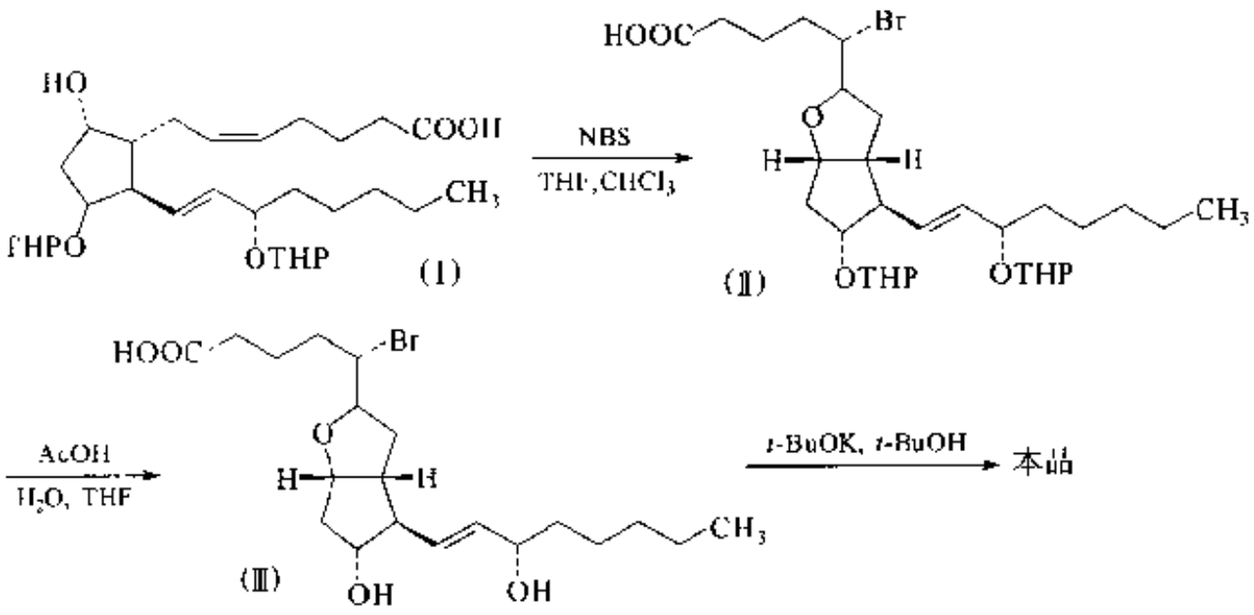
**分子式**　$C_{20}H_{32}O_5$

**相对分子质量**　352.47

**性状**　在水溶液中不稳定，水解形成6-氧-$PGF_{1\alpha}$。当磷酸酯为0.165mol/L时其半衰期约为14.5min（4℃）。

依前列醇钠(Epoprostenol Sodium)：$C_{20}H_{31}NaO_5$。[61849-14-7]。吸湿性而易流动的白色粉末。在-30℃和干燥时可保存2个月。

**制法**　化合物（Ⅰ）和1.1当量的NBS在四氢呋喃-氯仿的混合溶剂中，于23℃反应1h，得到化合物（Ⅱ）。化合物（Ⅱ）在乙酸-水-四氢呋喃（3∶1∶1）中，于45℃水解4h，得到化合物（Ⅲ）。化合物（Ⅲ）和过量的叔丁醇钾的叔丁醇溶液，在45℃反应1.5h，反应液浓缩，溶于水，调至pH值5，在0℃用乙醚快速提取，可得到依前列醇，收率81%［以化合物（Ⅰ）计］。



**用途**　为原发性肺动脉高血压治疗药。

**生产厂家**　葛兰素-威尔康开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8061; [2] Moncada S. Prostacyclin, methods of using and method of making. US 4539333, 1985-09-03

## 第二节　性激素与促性激素

性激素与促性激素包括雄性激素、同化激素、雌性激素、孕激素和一些非甾体激素。

一般地说，雄性激素既有雄性活性，也有蛋白同化活性。只有那些蛋白同化活性明显大于雄性活性，而在临床使用剂量时基本上不产生男性化副作用的才称为同化激素。同化激素，也称蛋白同化激素，能促进蛋白质合成代谢，减少蛋白质分解代谢，促进氨基酸合成蛋白质的过程，减少氨基酸分解生成尿素的过程，并使肌肉发达，体重增加。在临床上，同化激素用于治疗病后虚弱、早产儿和体弱老年人的营养不良、消耗性疾病、骨质疏松和胃及十二指肠溃疡等疾病。理想化的同化激素应毫无雄性活性，但目前用于临床的同化激素，或多或少的有男性化的副反应。

雄性激素有广泛的生物活性，有促进和维持女性生殖器官和副性征发育的生理作用，对机体代谢、内分泌、网状内皮系统、心血管系统、骨骼生长、皮肤等方面均有明显影响。临床上主要用于治疗更年期综合征、卵巢功能不全、闭经、晚期乳腺癌及某些男性肿瘤，和孕激素配合用作避孕药。雌性激素分为甾体雌性激素、非甾体雌性激素、弱雌性激素及抗雌性激素。甾体雌性激素主要是从妇女卵巢中分泌的一些活性物质，现通过人工合成得到。非甾体雌性激素是不具有甾体结构，而具有雌性活性的药物，是在寻找甾体雌性激素的代用品中得到的药物，如己烯雌酚。有些化合物，只有很弱的雌性激素活性，但有明显的抗雌性激素活性，如氯芪酚胺等，用于治疗月经失调、功能性不孕症、乳房纤维囊性疾病和晚期乳腺癌等。

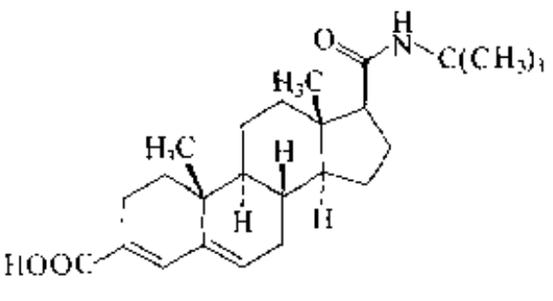
孕激素是卵巢中黄体所分泌的一些重要激素，临床上用于预防先兆流产、治疗子宫内膜异位、肿瘤等妇科疾病，也是口服避孕药的主要组分。按化学结构，孕激素可分为睾酮类和孕酮类，后者也称黄体酮类孕激素，是黄体酮及其衍生物。

## 14204　依立雄胺　Epristeride　[119169-78-7]

**其它名称**　学名：(17β)-17-[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸；(17β)-17-[[(1,1-Dimethylethyl)amino]carbonyl]androsta-3,5-diene-3-carboxylic acid

别名：依普甾胺；SKF-105657

**结构式**



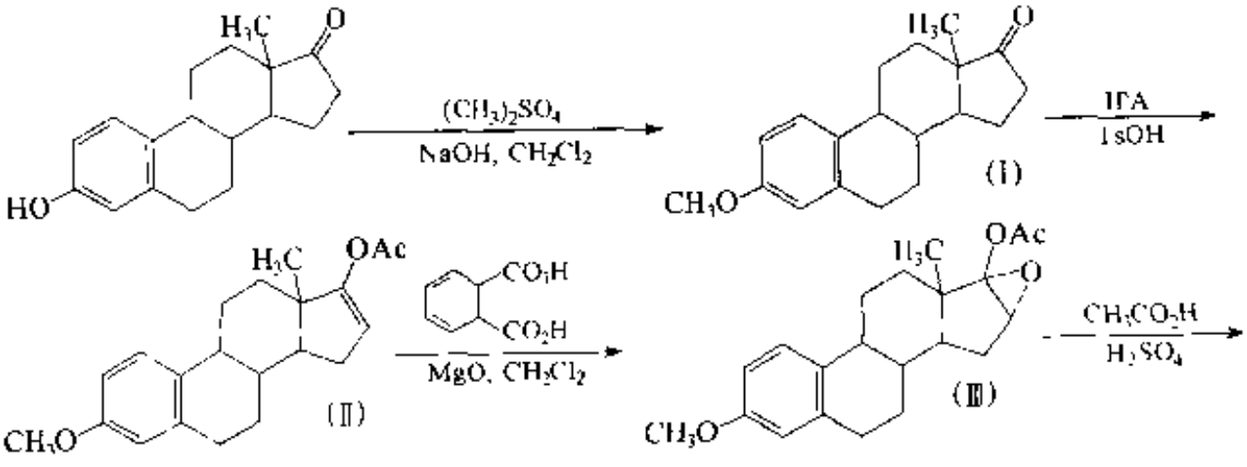

**分子式**　$C_{25}H_{37}NO_3$

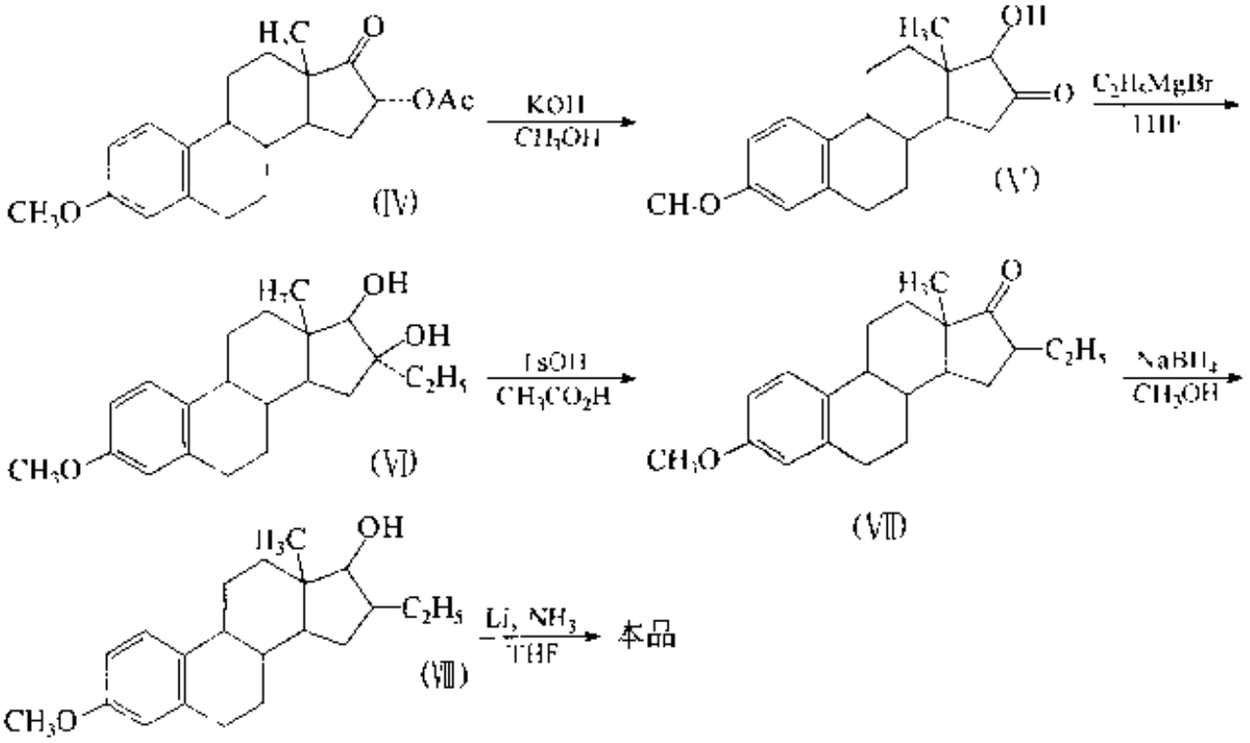
**相对分子质量**　399.57

**性状**　从乙酸乙酯得白色结晶，熔点 242～249℃。pK4.8。

收(乙醇):240nm(ε15800)。对热、湿气及灯光稳定。在日光作用下转化为16α-和17α-异构体。急性毒性$LD_{50}$大鼠和小鼠(g/kg):>10 口服;5～10 肌肉注射和腹腔注射。

**制法**　方法1:以雌酚酮为原料。雌酚酮、二氯甲烷、氢氧化钠、三乙基苄铵盐(TEBA)和水,室温搅拌下,滴加硫酸二甲酯,反应。静置,分取有机层,水层用二氯甲烷提取。有机层合并,用氨水、氢氧化钠溶液、盐酸洗,再用饱和氯化钠洗至中性,干燥,浓缩,得化合物(Ⅰ),收率95%。化合物(Ⅰ)、对甲苯磺酸和异丙烯基醋酸酯(IPA),搅拌回流,蒸出约2/3液体。冷却,乙醚提取,氢氧化钠溶液洗,再饱和氯化钠洗至中性,干燥,浓缩,得化合物(Ⅱ),收率85%。在搅拌和冰浴下,往化合物(Ⅱ)、氧化镁和二氯甲烷的溶液中,滴加单过氧邻苯二甲酸的乙醚溶液,反应。滤除固体,用$Na_2S_2O_3$溶液、氢氧化钠溶液和饱和氯化钠溶液洗,干燥,浓缩,得化合物(Ⅲ),收率64%。在室温和搅拌下,往化合物(Ⅲ)的冰乙酸溶液中,滴加冰乙醇和硫酸的混合液,反应。加水,用二氯甲烷提取。提取液用氢氧化钠溶液、饱和氯化钠溶液洗至中性,干燥,浓缩,得化合物(Ⅳ),收率74%。化合物(Ⅳ)和5%氢氧化钾的甲醇溶液,在40℃搅拌,然后回流。冷却,酸化至pH值<5。滤去沉淀物,滤液浓缩后,硅胶柱层析得化合物(Ⅴ),收率79%。在搅拌下,往镁、少许碘的四氢呋喃溶液中,滴加溴乙烷。制得的乙基溴化镁格氏试剂,滴到化合物(Ⅴ)的四氢呋喃溶液中,反应。加氯化铵溶液,分出有机层,水层用乙酸乙酯提取。有机层合并,饱和氯化钠洗至中性,干燥,浓缩,得化合物(Ⅵ),收率78%。化合物(Ⅵ)、对甲苯磺酸和冰乙酸,搅拌回流。倒入水中,乙醚提取,水和饱和氯化钠溶液洗,干燥,浓缩后硅胶柱层析,得(Ⅶ),收率37%。化合物(Ⅶ)、硼氢化钠和甲醇,室温反应。倾入水中,析出的固体即为化合物(Ⅷ),收率90%。在-50℃,往化合物(Ⅷ)的四氢呋喃溶液中,通入液氨,在搅拌下再缓慢加入锂,反应。滴入乙醇,除去冷却,液氨挥发。加水,乙醚提取,干燥,浓缩至干。用制备薄层分离,得奥生多龙,收率20%,乙醚重结晶,熔点150～152℃。

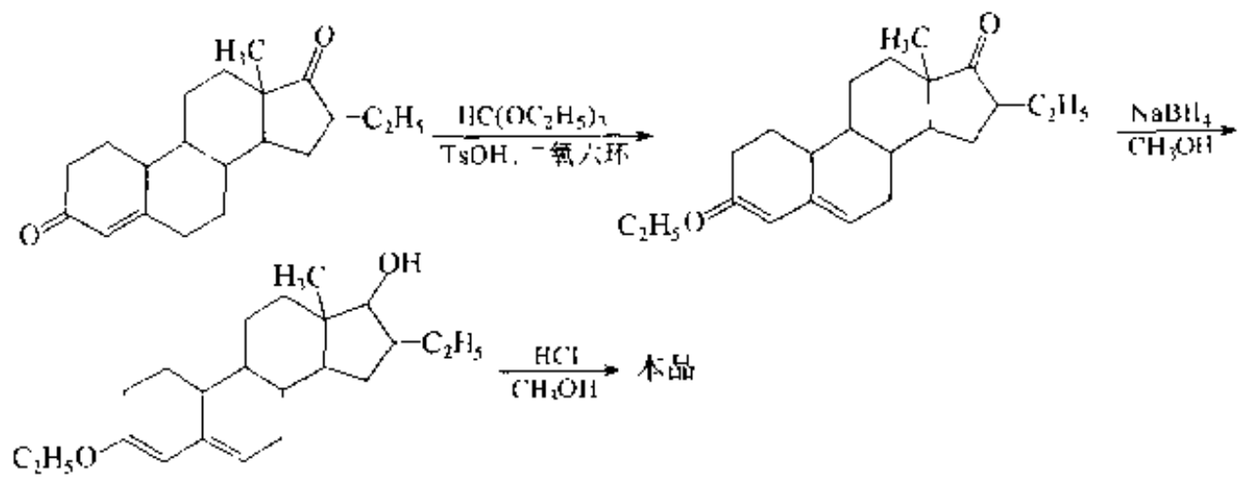





方法 2：3.0g16 β-乙基雄甾-4-烯-3,17-二酮溶于 150ml 二氧六环中，加入 15g 原甲酸乙酯和 0.1g 对甲苯磺酸，然后在室温下搅拌 2h。将反应液倾入 300ml 5%碳酸氢钠水溶液，再用乙醚萃取该水溶液。乙醚萃取液水洗，干燥，浓缩得粗品 3-乙氧基-16β-乙基雄甾-3,5-二烯-17-酮。用乙醚重结晶后，得 3.0g 产品，熔点 114～115℃。

3.0g 上面得到的 3-乙氧基-16β-乙基雄甾-3,5-二烯-17-酮溶于 50ml 甲醇中，加入 1.5g 硼氢化钠。在室温下搅拌 1.5h 后，将反应液倾入 300ml 水中。过滤收集析出的沉淀，用乙醚重结晶，得 2.8g 3-乙氧基-16β-乙基雄甾-3,5-二烯-17β-醇．熔点 131～133℃。

2.5g 3-乙氧基-16β-乙基雄甾-3,5-二烯-17β-醇溶于 50ml 甲醇．加入 1.2ml 浓盐酸，然后搅拌 10min。将反应液倾入 250ml 水中。过滤收集析出的沉淀，用乙醚重结晶．得 2.3g 奥生多龙，熔点 152～153℃。



**用途**　抗雄性激素药物，有抗雄性激素作用。在前列腺直接与雄性激素发生竞争性拮抗，而抑制前列腺及精囊的重量。用于前列腺肥大的治疗。

**生产厂家**　日本武田药品株式会社开发，1981年9月首次上市。

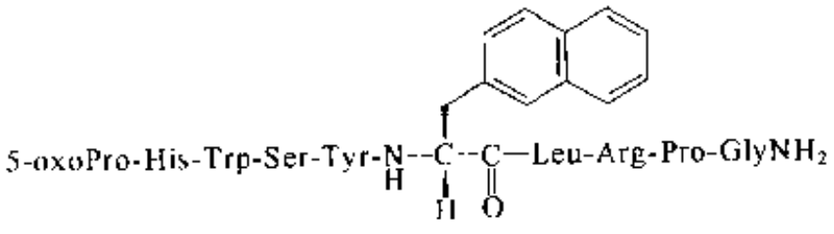
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：7065；[2] 徐芳，朱臻，廖清江. 奥生多龙的合成. 中国药科大学学报，1997,28(5):260～263；[3] Hiraga K, Yoshioka K, Goto G, et al. 16β-Hydrocarbon substituted estrane compounds. US 3856829, 1974-12-24

## 14206　那法瑞林　Nafarelin　[76932-56-4]

**其它名称**　学名：6-[3-(2-萘)-D-丙氨酸]促黄体激素刺激因子；6-[3-(2-Naphthalenyl)-D-alanine]luteinizing hormone-releasing factor(pig)

别名：萘法林；NAG；RS-94991-298；Nacenyl；Nasanyl；Synarel；Synrelina

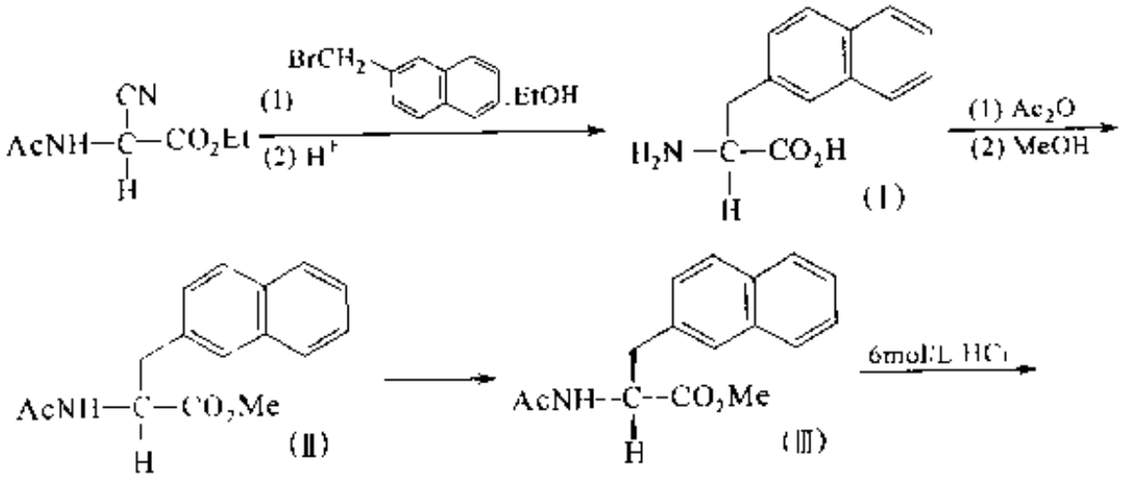
**结构式**

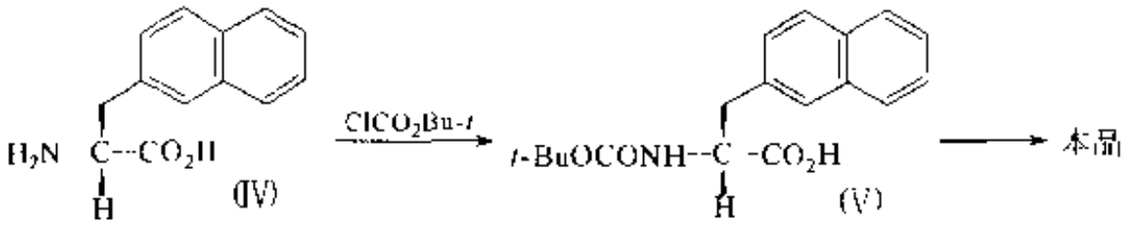



**分子式**　$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$　　**相对分子质量**　1322.49

**性状**　单乙酸那法瑞林（Nafarelin Monoacetate）：$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}\cdot C_2H_4O_2$。结晶，熔点188～190℃。$[\alpha]_D^{25}-27.4°$（C=0.9，乙酸）。

**制法**　N-乙酰基-2-氰基甘氨酸乙酯在乙醇中，和2-溴甲基萘反应，然后酸性水解，得到化合物（Ⅰ）。（Ⅰ）先乙酰化，再和甲醇成酯，生成化合物（Ⅱ）。（Ⅱ）经分离得到D-构型（Ⅲ），接着用6mol/L盐酸水解，得化合物（Ⅳ）。（Ⅳ）转化为N-叔丁氧羰基衍生物（Ⅴ），在二苯甲基胺树脂上，用固相法合成得到那法瑞林。






**用途**　为促性腺激素释放激素（GnRH）的类似物。用于治疗子宫内膜异位症，可消除疼痛、减轻了宫内膜损伤。

**生产厂家**　美国 Syntex 公司开发，1990 年上市。

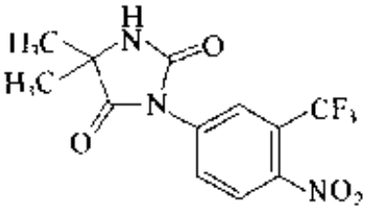
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6437; [2] Nestor J J, Jones G H and Vickery B H. Nonapeptide and decapeptide derivatives of luteinizing hormone releasing hormone. US 4234571, 1980-11-18

## 14207　尼鲁米特　Nilutamide　[63612-50-0]

**其它名称**　学名：5,5-二甲基-3-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-2,4-咪唑烷二酮；5,5-Dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-imidazolidinedione

别名：RU-23908；Anandron

**结构式**

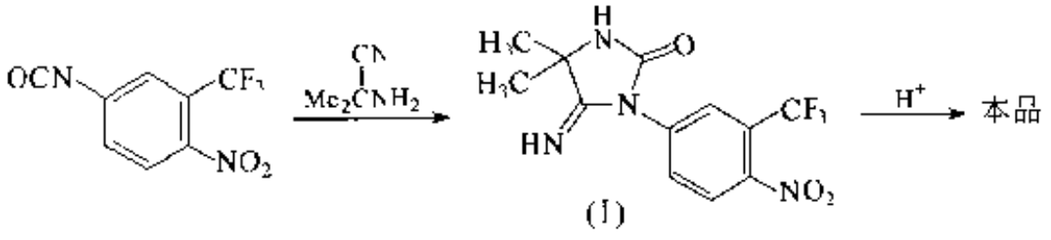


**分子式**　$C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$

**相对分子质量**　317.22

**性状**　从乙醇结晶，熔点 149℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠，雄大鼠(mg/kg)：215，195 口服；180，135 腹腔注射。

**制法**　49.6g 3-三氟甲基-4-硝基苯基异氰酸酯和 18gα-氰基异丙胺反应，得到 27g 化合物（Ⅰ），接着酸性水解，得到尼鲁米特。




(Ⅰ)

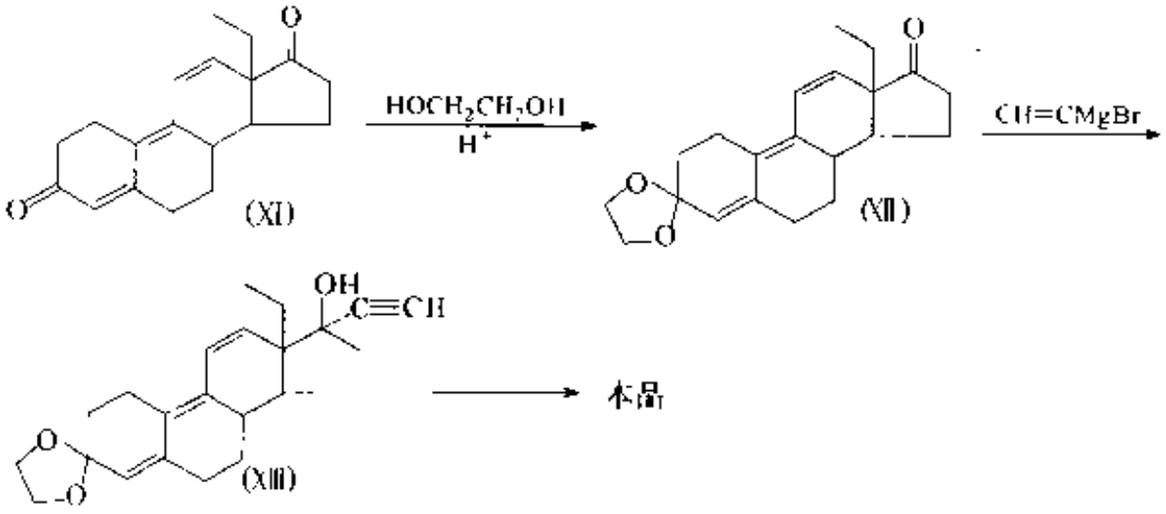
**用途**　非甾体抗雄性激素，但对其它甾受体均无作用。用于已转移的前列腺癌。

**生产厂家**　法国罗尤克拉公司开发，1989 年上市。

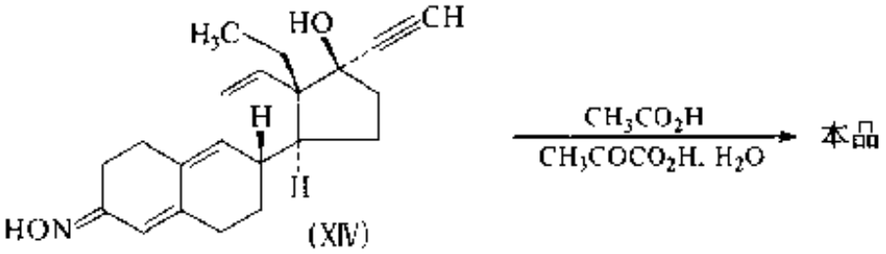
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6636; [2] Perronnet J, Girault P and Bonne C. 1-(3'-Trifluoromethyl-4'-nitrophenyl)-4,4-dimethyl imidazolidines. US 4097578, 1978-06-27

## 14208　孕三烯酮　Gestrinone　[16320-04-0]

**其它名称**　学名：13-乙基-17α-乙炔基-17-羟基-4,9,11-雌三烯-3-酮；13-Ethyl-




方法 2：把化合物（XIV）加入 2.5ml 乙酸、2.5ml 水和 0.25ml 丙酮酸的溶液中，在氮气气氛中加热回流 1h。冷却，倾入冰水中。加入过量的碳酸氢钠，用乙醚提取。提取液水洗至中性，真空蒸馏至干，得 65mg 粗品。该粗品溶入二氯甲烷，用硅酸镁层析，洗脱液为二氯甲烷，得 51mg 产品。先用乙酸乙酯，再用苯-环已烷（1:1）混合液重结晶，得 36mg 的孕三烯酮，熔点 154℃。




**用途**　孕激素。用于子宫内膜异位。

**生产厂家**　Rnclaf 公司开发，1987 年上市。北京第三制药厂。

**参考资料**　Merck Index 12th：4423

## 第三节　避　孕　药

避孕药分为甾体激素避孕药和非甾体激素避孕药。甾体激素避孕药指主要成分为孕激素、雌性激素或两者的混合物的避孕药，主要是女用避孕药。这里介绍的甾体避孕药，指主要作为避孕药使用的甾体激素。甾体避孕药按药理作用可分为抗排卵药物、改变宫颈粘液的理化性状的药物、影响孕卵在输卵管中的运行的药物和抗着床及抗早孕药物。非甾体避孕药包括外用的杀精子药物和口服或外用的非甾体避孕药。

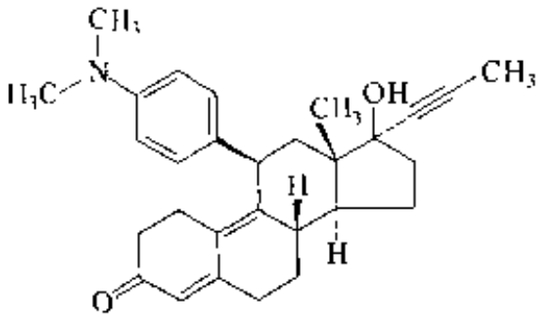
### 14307　米非司酮　Mifepristone　[84371-65-3]

**其它名称**　学名：(11β,17β)-11-[4-(二甲氨基)苯基]-17-羟基-17-(1-丙炔基)雌

甾-4,9-二烯-3-酮;(11β,17β)-11-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one

别名：米那司酮；抗孕酮；息百虑；息隐；含珠停；RU-486；RU-38486；Mifegyne

**结构式**

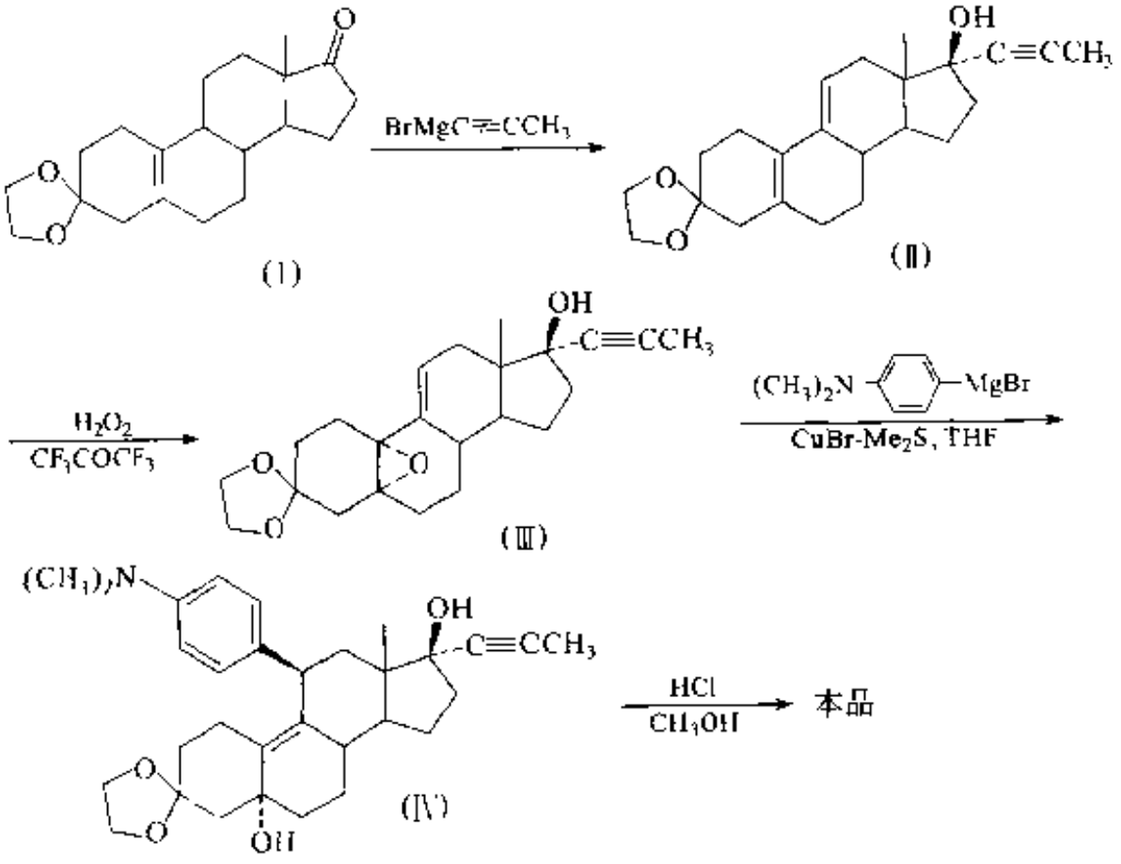


**分子式**　$C_{29}H_{35}NO_2$

**相对分子质量**　429.60

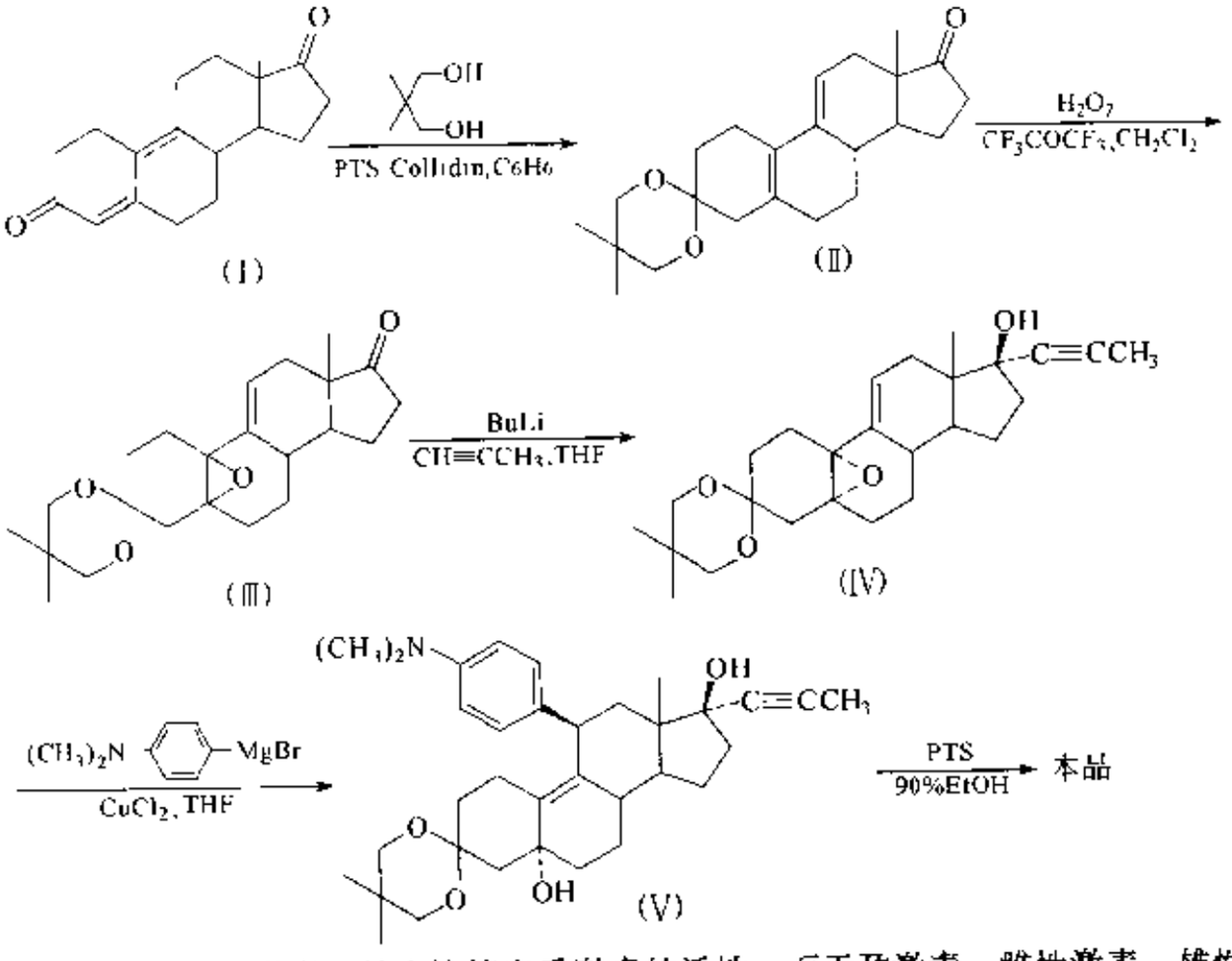
**性状**　结晶，熔点150℃。$[\alpha]_D^{20}$ + 138.5°（C=0.5，氯仿）。急性毒性 $LD_{50}$小鼠(g/kg)：>2.6腹腔注射。

**制法**　方法1：以4,9雌甾二烯-3,17-二酮的3位缩酮化合物(Ⅰ)为原料，和丙炔溴化镁格氏试剂反应，在17位引入丙炔基，得到化合物（Ⅱ）。接着对5位烯键进行选择性环氧化，得化合物（Ⅲ）。然后在含溴化铜-甲硫醚络合物的四氢呋喃中，和对二甲氨基苯溴化镁反应，在11位引入对二甲氨基苯基，得化合物(Ⅳ)。最后在甲醇中，用盐酸水解并脱水，得到米非司酮。收率21.5%。




方法2：同样以4,9-雌甾二烯-3,17-二酮为原料，对3位羰基进行保护；然

后先环氧化，再在17位引入丙炔基，在11位引入对二甲氨基苯基，最后水解得到米非司酮。和路线1相比，仅在环氧化和引入丙炔基的先后顺序上不同、反应步骤相同，总收率35%～40%。




**用途** 新型抗孕激素，并有抗糖皮质激素的活性，而无孕激素、雌性激素、雄性激素和抗雌性激素的活性。和孕酮受体的亲和力比黄体酮强5倍。用于抗早孕、催经止孕、胎死宫内引产等。

**生产厂家** 法国Roussel-Uclaf公司开发，1988年上市。浙江仙居制药股份有限公司。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 6273; [2] Teutsch J G, Costerousse G, Philibert D, et al. Steroid derivatives. US 4447424, 1984-05-08; [3] Teutsch J G, Costerousse G, Philibert D, et al. Novel steroids. US 4386085, 1983-05-31; [4] 陈海林，高卫国，李顺安，邵黎明，李瑞麟. 11β-[4-(*N*,*N*-二甲氨基)苯基]-17α-(丙炔-1)-$\Delta^{4,9}$-雌甾二烯-17β-羟基-3-酮(RU-486)的合成. 医药工业，1986,17(9):395～396

## 14308 去氧孕烯 Desogestrel [54024-22-5]

**其它名称** 学名：(17α)-13-乙基-11-亚甲基-18,19-二去甲孕甾-4-烯-20-炔-17-醇；(17α)-13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-17-ol

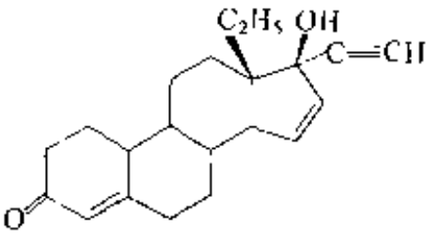
steroids. US 3927046, 1975-12-16

## 14309 孕二烯酮 Gestodene [60282-87-3]

**其它名称** 学名：(17α)-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕甾-4,15-二烯-20-炔-3-酮；(17α)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregna-4,15-dien-20-yn-3-one

别名：Femodene；Femovan；SHB331

**结构式**



**分子式** $C_{21}H_{26}O_2$

**相对分子质量** 310.44

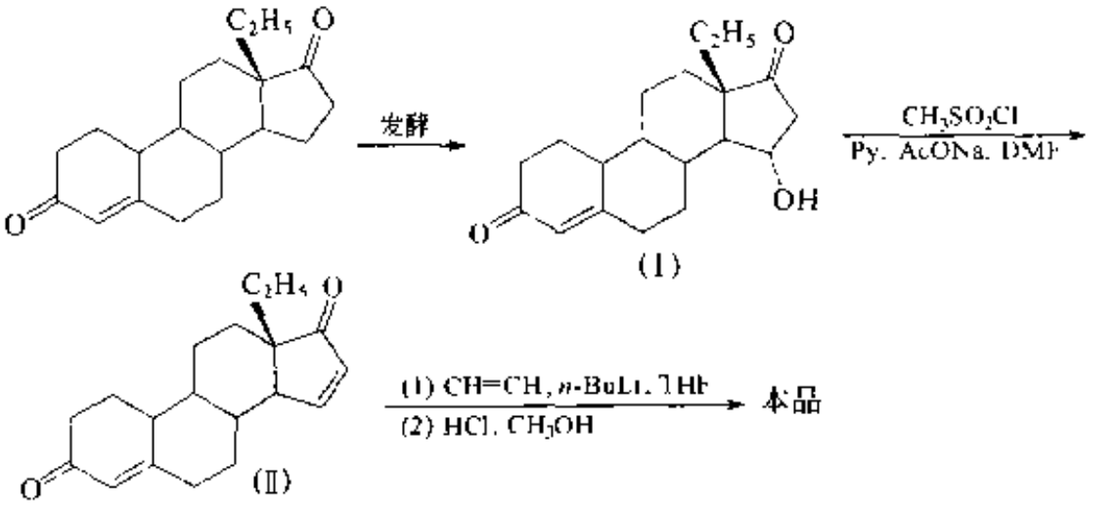
**性状** 从丙酮-己烷结晶，熔点 197.9℃。$[\alpha]_D^{22}$ -185.7°（C=0.5，氯仿）。

**制法** 方法 1：以 18-甲基雌甾-4-烯-3,17-二酮为原料。

在 20L 玻璃发酵罐，装有 15L 无菌溶液。该溶液的组成如下：3% 葡萄糖，1% 玉米粉，0.2% 硝酸钠，0.1% 磷酸二氢钾，0.2% 磷酸氢二钾，0.05% 硫酸镁，0.002% 硫酸亚铁（Ⅱ）和 0.05% 氯化钾。植入 250ml 在振荡瓶中培养了 72h 的青霉菌（ATCC 10490），在 30℃、搅拌和鼓入空气下培养 24h。在无菌条件下，将 1.8L 该培养液移入装有 30L 和上述无菌溶液相同组成的溶液的 50L 发酵罐中。培养 12h 后，加入 120g 吐温-80 盐的 18-甲基雌甾-4-烯-3,17-二酮悬浮于 2L 蒸馏水的溶液，在相同条件下再培养 70h。然后用甲基异丁酮提取，提取液真空浓缩至干。剩余物用活性炭作用后，以乙酸乙酯重结晶，得 97.8g 化合物（Ⅰ），收率 77.2%，熔点 179.9℃。

250g（827mmol）化合物（Ⅰ）溶于 704ml 吡啶，在 0℃ 和 10min 中，滴加 77.5ml 甲磺酰氯，反应 3.5h。加入 350ml 二甲基甲酰胺和 283g 无水乙酸钠，在氩气气氛下，于室温搅拌 20h。反应液倾入冰水中，过滤收集析出的沉淀，用水洗，真空干燥。将得到的 212g 粗品溶于 1500ml 乙酸乙酯和 0.4ml 吡啶，加入 21.0g 活性炭脱色。浓缩至 420ml，0℃ 放置结晶。过滤得 188g 化合物（Ⅱ），收率 80%，熔点 156.9℃（从丙酮-己烷重结晶）。

往 240ml 四氢呋喃和 60ml 己烷的混合液中，在 -70℃ 通入乙炔 15min，在氩气保护下，滴加 180ml（288mmol）15% 正丁基锂（己烷溶液）在 180ml 四氢呋喃的溶液。10min 后，加入 30.0g（106mmol）化合物（Ⅱ）在 210ml 四氢呋喃的溶液。在 -70℃ 和搅拌下，继续通入乙炔 1h。加入 150ml 甲醇和 45ml 浓盐酸，在室温搅拌 1h 后，再加入 375ml 水。真空浓缩后，在 0℃ 放置结晶。过滤，水洗，干燥。用 0 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷层析，并用乙酸乙酯重结晶，得 18.4g 孕二烯酮，收率 56%，熔点 198℃。

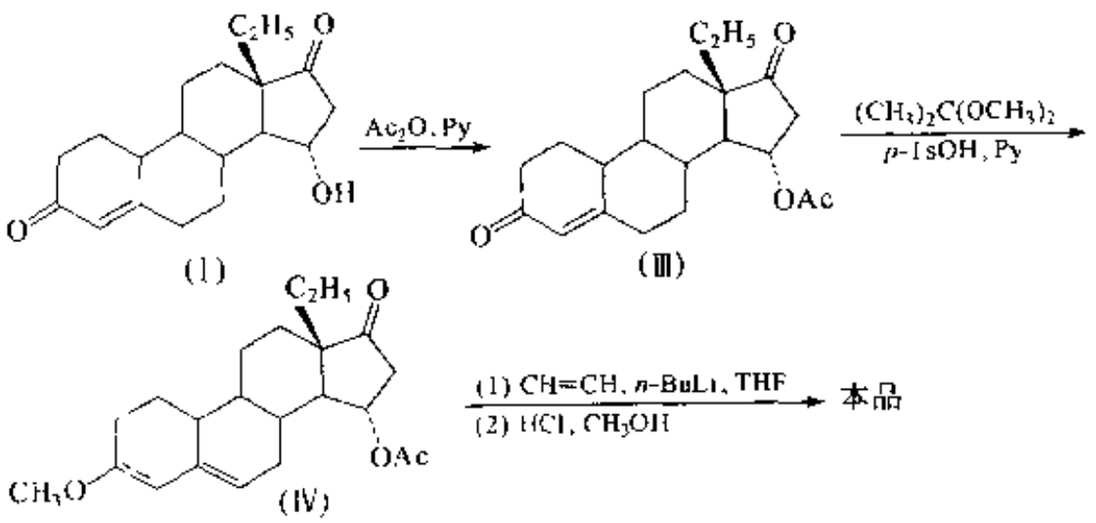



方法 2：同样以 18-甲基雌甾-4-烯-3,17-二酮为原料，和方法 1 一样，经发酵引入羟基得化合物（Ⅰ）。

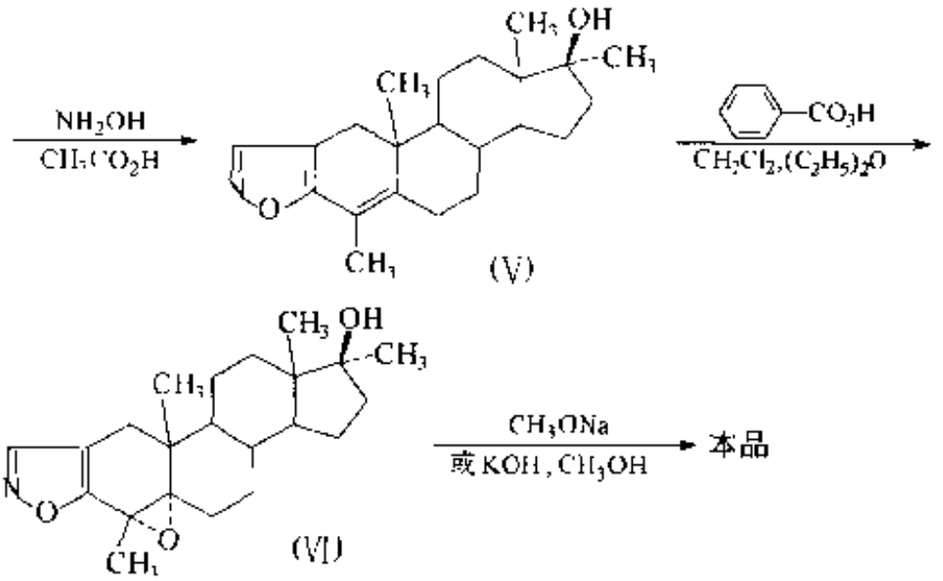
100g（330mmol）化合物（Ⅰ）溶于 350ml 吡啶，滴加 200ml 乙酸酐。加毕再反应 1h。反应液倾入冰水，过滤收集析出的沉淀，水洗至中性，50℃真空干燥，得 109.3g 化合物（Ⅲ），收率 96%。以丙酮-己烷重结晶后，熔点 165.5℃。

48.0g（139mmol）化合物（Ⅲ）和 4.8g 对甲苯磺酸吡啶盐溶于 400ml 2,2-二甲氧基丙烷，回流搅拌 6h。缓慢冷至 -20℃。4h 后，过滤收集结晶，用小量冷甲醇洗数次，真空干燥，得 42.0g 化合物（Ⅳ），收率 84%。以丙酮-己烷重结晶后，熔点 194℃。

往 200ml（320mmol）正丁基锂（15%的己烷溶液）在 400ml 无水四氢呋喃的溶液中，在 0℃通乙炔 30min。把如此得到的乙炔锂溶液，在 0℃及氩气保护下，滴加到 20.0g（56mmol）化合物（Ⅳ）在 500ml 无水四氢呋喃的溶液。缓慢加入 80ml 半浓的盐酸，0℃搅拌 10min。用乙酸乙酯提取，提取液水洗，干燥，活性炭脱色。用约 50ml 甲醇重结晶，得 13.0g 孕烯二酮，收率 75%，熔点 197℃。




方法 3：对化合物（Ⅰ）中 3 位的羰基用缩酮或硫缩酮，和乙炔锂或乙炔溴




**用途** 3β-羟类固醇脱氢酶竞争抑制剂，为抗早孕药，能抑制卵巢和胎盘孕酮的合成而导致流产。用于抗早孕。

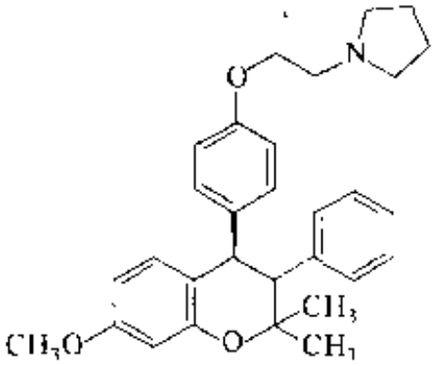
**参考资料** Merck Index 12th:3664

## 14311 森可曼 Centchroman [78994-24-8]

**其它名称** 学名：(±)-反-1-[2-[4-(3,4-二氢-7-甲氧基-2,2-二甲基-3-苯基-2*H*-1-苯并吡喃-4-基)苯氧基]乙基]吡咯烷；(±)-(*trans*)-1-[2-[4-(3,4-Dihydro-7-methoxy-2,2-dimethyl-3-phenyl-2*H*-1-benzopyran-4-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine

别名：*trans*-Centchroman；67/20 CDRI

**结构式**



**分子式** $C_{30}H_{35}NO_3$

**相对分子质量** 457.61

**性状** 从乙醚-石油醚结晶，熔点 99～101℃。约 50℃熔结。

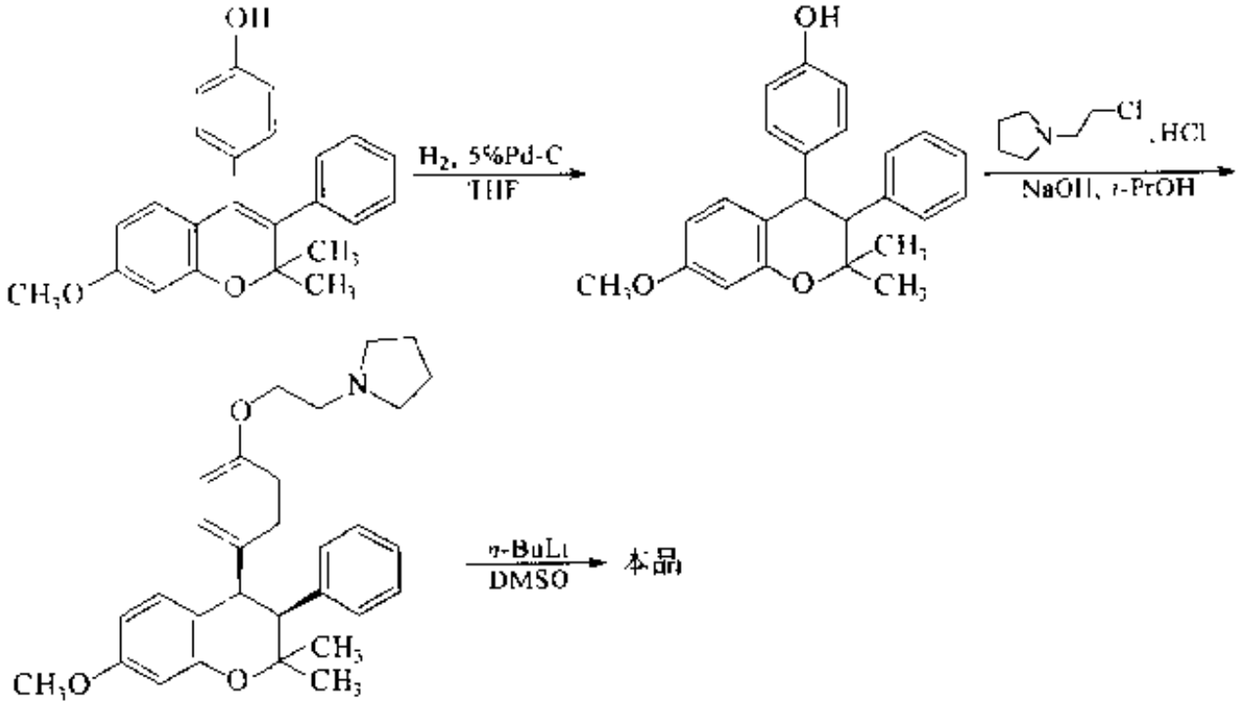
盐酸森可曼(Centchroman Hydrochloride)：$C_{30}H_{35}NO_3 \cdot HCl$，[51023-56-4]。白色结晶，熔点 165～166℃。UV 最大吸收（甲醇）：232（ε3701），278nm。pKa 2.1。溶于 10 份的氯仿，20 份的丙酮，60 份的 95% 乙醇，20 份的甲醇。几不溶于水、异丙醇、0.1mol/L 盐酸或 0.1mol/L 氢氧化钠。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠(mg/kg)：400 腹腔注射。

**制法** 15g 2,2-二甲基-4-(对羟基苯基)-7-甲氧基-3-苯基色烯[2,2-Dimethyl-4-

(*p*-hydrocyphenyl)-7-methoxy-3-phenylchromene] 溶于 250ml 四氢呋喃，加入 7.5g 5%钯-炭催化剂，在 7MPa 的氢压和 70℃下氢化 12h。滤去催化剂，真空浓缩至干。剩余物用苯-石油醚（30～60℃）重结晶，得顺-2,2-二甲基-4-(对羟基苯基)-7-甲氧基-3-苯基色满，熔点 174～177℃。

上述得到的色满衍生物（50g，0.13mol）和氢氧化钠水溶液（13.9g 溶于 40ml 水）加到 250ml 异丙醇中，搅拌 15min 后，加入 23.5g（0.139mol）*N*-（2-氯乙基）吡咯烷盐酸盐，在 50℃搅拌 4h。冷却，用 500ml 水稀释后，用乙醚提取 2 次。提取液水洗后，用 1mol/L 盐酸水溶液提取数次。该酸性提取液用 50%氢氧化钠碱化后，即得白色固体的顺式森可曼，熔点 117.5～119℃。

该顺式产品（9.0g）和无水二甲亚砜（100ml）混合，在 10min 内加入正丁基锂的已烷溶液（20ml，1.6mol/L）。刚开始的深红色缓慢变为暗淡的红棕色，反应液的温度也会上升，无需冷却。搅拌 1.5h 后，加入 20ml 水进行分解。再加入 200ml 水稀释，用各 100ml 乙醚提取 4 次。提取液合并，用 50ml 水洗 2 次，无水硫酸钠干燥，真空浓缩。剩余的油状物用乙醚-石油醚（30～60℃）处理后，得白色的结晶性固体，熔点约 70℃。该固体用乙醚-石油醚（30～60℃）重结晶，即得反式的森可曼产品，熔点 99～101℃（约 50℃熔结）。




**用途**　非甾体结构的女用口服避孕药，一周只需服用一次。

**生产厂家**　印度 Hinelustan Latex 公司开发，1991 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：2018；[2] Bolger J W. Process for preparation of substi-

tuted 3,4 - (diphenyl) chromans. US 3822287, 1974-07-02

## 第四节　肾上腺皮质激素与促肾上腺皮质激素

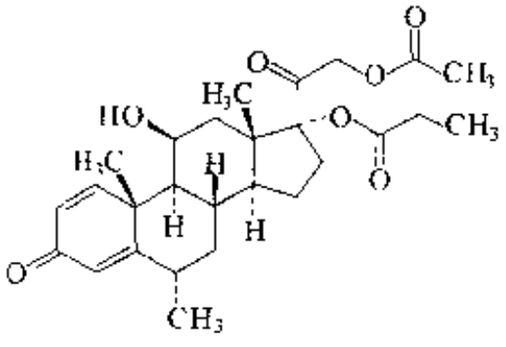
肾上腺皮质激素也是一种甾体激素，一般按其生理作用特点分为盐皮质激素和糖皮质激素。盐皮质激素，如去氧皮质酮，主要调节机体水、盐代谢和维持电解质的平衡。糖皮质激素，如可的松等，是和糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育等有密切关系的一类药物。大多数肾上腺皮质激素属于糖皮质激素。有的还将糖皮质激素分为短效、中效、长效及局部应用的皮质激素。

### 14407　醋丙甲泼尼龙　Methylprednisolone Aceponate　[86401-95-8]

**其它名称**　学名：(6α,11β)-21-(乙酰氧基)-11-羟基-6-甲基-17-(1-氧代丙氧基)孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮；(6α,11β)-21-(Acetoxy)-11-hydroxy-6-methyl-17-(1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dione

别名：甲泼尼龙丙乙酯；乙酸-丙酸甲基泼尼松龙；Advantan；ZK-91588；SH-440

**结构式**

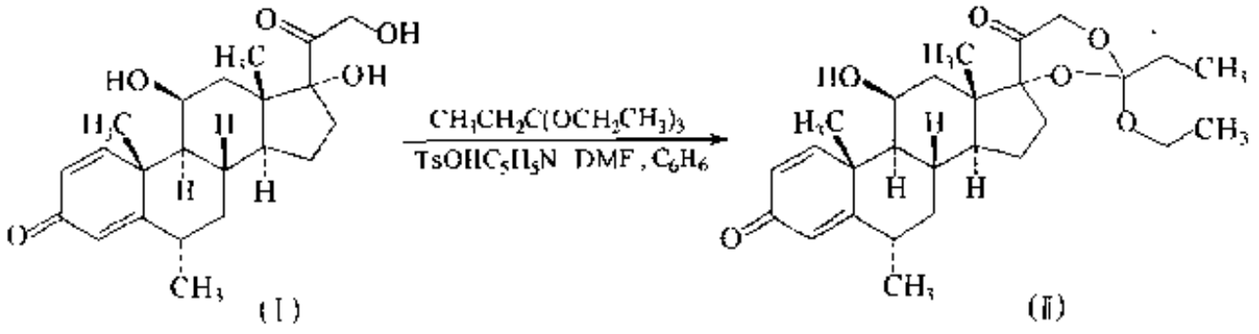


**分子式**　$C_{27}H_{36}O_7$

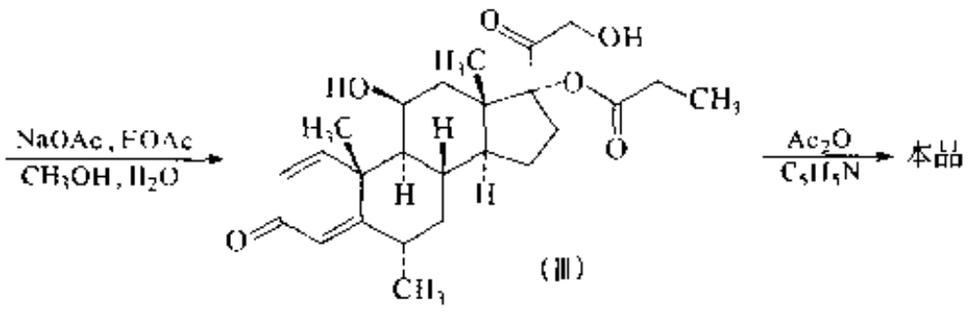
**相对分子质量**　472.57

**性状**　急性毒性 $LD_{50}$ 鼠 (g/kg)：>3 皮下注射；>2 口服。

**制法**　甲基泼尼松龙（Ⅰ）和原丙酸三乙酯，在吡啶镒甲苯磺酸盐存在下，在二甲基甲酰胺和苯的混合溶剂中酯化，生成相应的二酯（Ⅱ）。（Ⅱ）和乙酸钠-乙酸在甲醇水溶液中，部分水解，得到丙酸酯（Ⅲ），最后用乙酐和吡啶进行乙酰化，得到醋丙甲泼尼龙。




(Ⅰ)　(Ⅱ)




**用途**　局部用皮质甾类激素。

**生产厂家**　德国 Schering AG 开发。

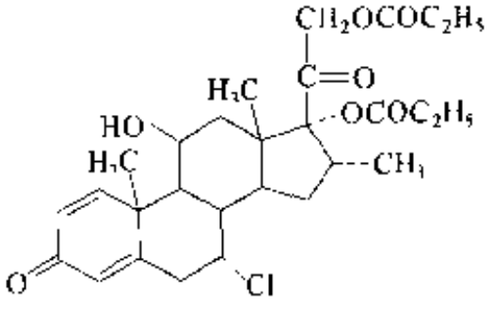
**参考资料**　[1] 施佩群编译. 局部用皮质激素 Methylprednisolone Aceponate. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册，1995，16 (1)：50～52；[2] Merck Index 12th：6189

## 14408　双丙酸阿氯米松　Alclometasone Dipropionate　[66734-13-2]

**其它名称**　学名：7α-氯-16α-甲基-11β,17α,21-三羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-17,21-二丙酸酯；7α-Chloro-16α-methyl-11β,17α,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione-17,21-dipropionate

别名：阿克美他松丙酯；Aclosone；Aclovate；Almeta；Delonal；Modrasone

**结构式**

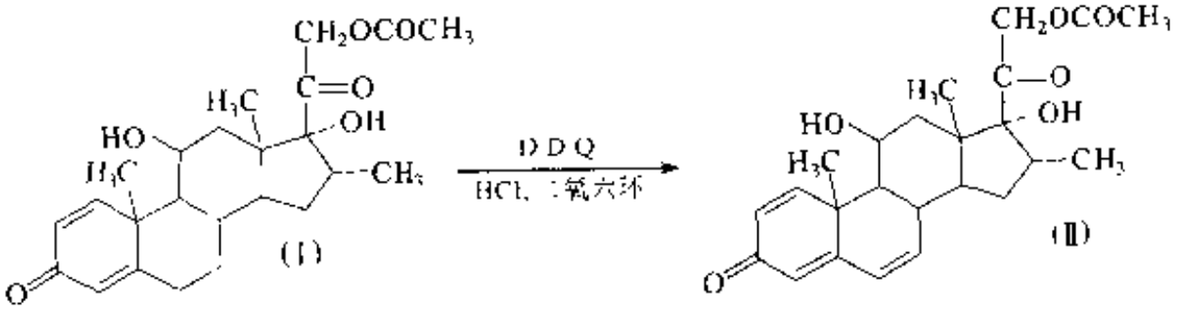


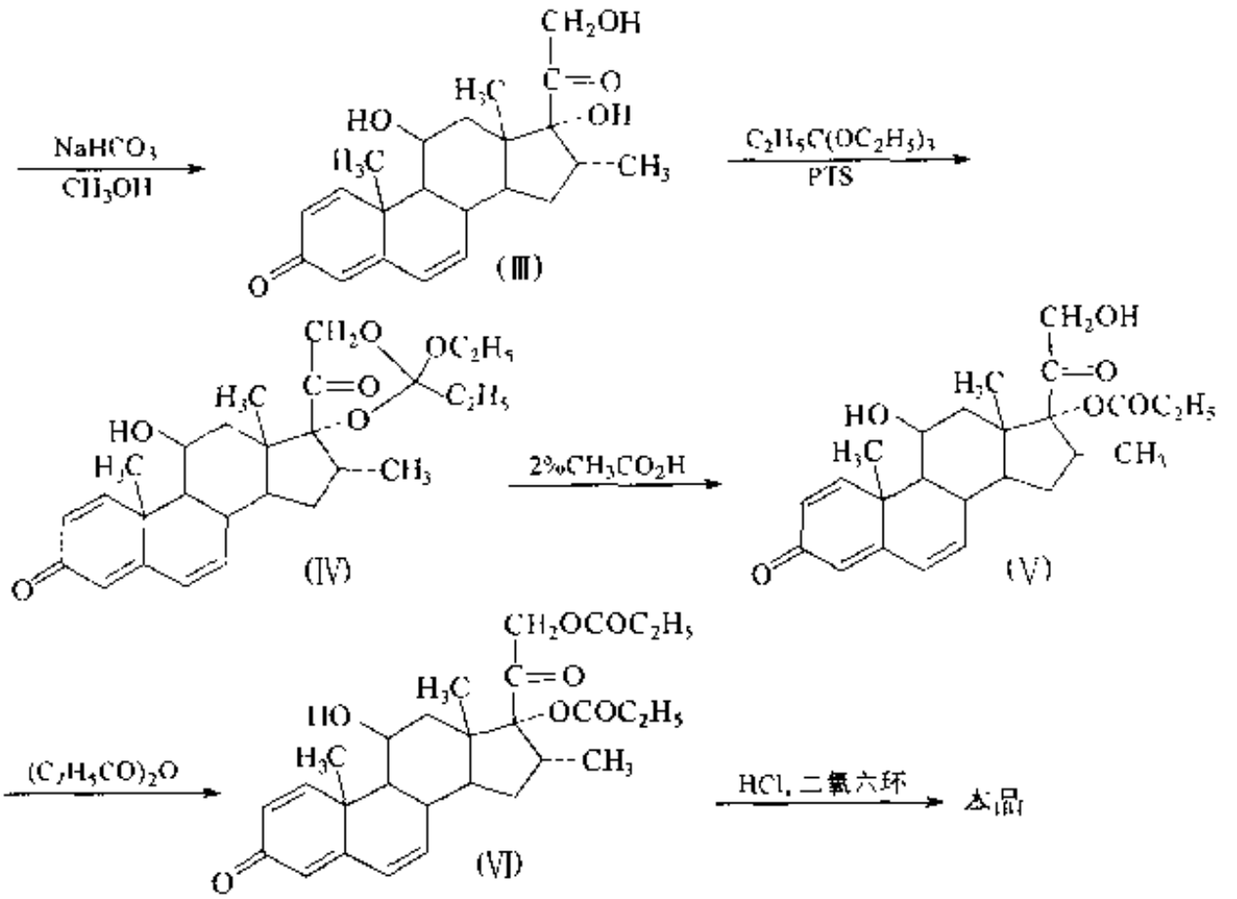
**分子式**　$C_{28}H_{37}ClO_7$

**相对分子质量**　521.05

**性状**　从丙酮-甲醇-异丙醚结晶，熔点 212～216℃。$[\alpha]_D^{26}$ + 42.6°（C −0.3，二甲基甲酰胺）。

**制法**　化合物（Ⅰ）在2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌（DDQ）作用下，脱去一分子氢，在 6、7 位形成双键，而得化合物（Ⅱ）。碳酸氢钠水解 21 位的酯后，和原丙酸三乙酯反应，使 17 位和 21 位的羟基形成环状原甲酸酯（Ⅳ）。在醋酸中重排成 17 位丙酸酯（Ⅴ）。然后和丙酸酐反应，使 21 位羟基成丙酸酯，而得到双丙酸酯（Ⅵ）。最后和氯化氢加成，得到双丙酸阿氯米松。总收率 2.678%。






**用途**　局部用皮质甾体激素，有强效的局部抗炎、止痒及收缩血管的作用。用于湿疹、特应性皮炎、牛皮癣及其它皮肤病。

**生产厂家**　美国 Schering Plough Corp. 于 1979 年开发，1985 年上市。

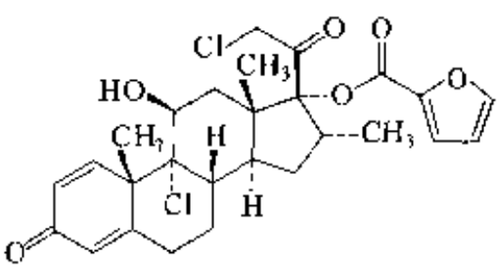
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 221; [2] Green M J, Shue H J, Shapiro E L, et al. Process for the preparation of 7α-halogeno-3-oxo-4-dehydro steroids and novel 7α-halogeno derivatives produced thereby. US 4076708, 1978-02-28

## 14409　糠酸莫米松　Mometasone Furoate　[83919-23-7]

**其它名称**　学名：9,21-二氯-11β,17 二羟基-16α-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮 17-(2-糠酸酯)；9,21-Dichloro-11β,17-dihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoate)

别名：糠酸莫米他松；糠酸莫美达松；莫美他松糠酸酯；Elocon；Sch-32088

**结构式**

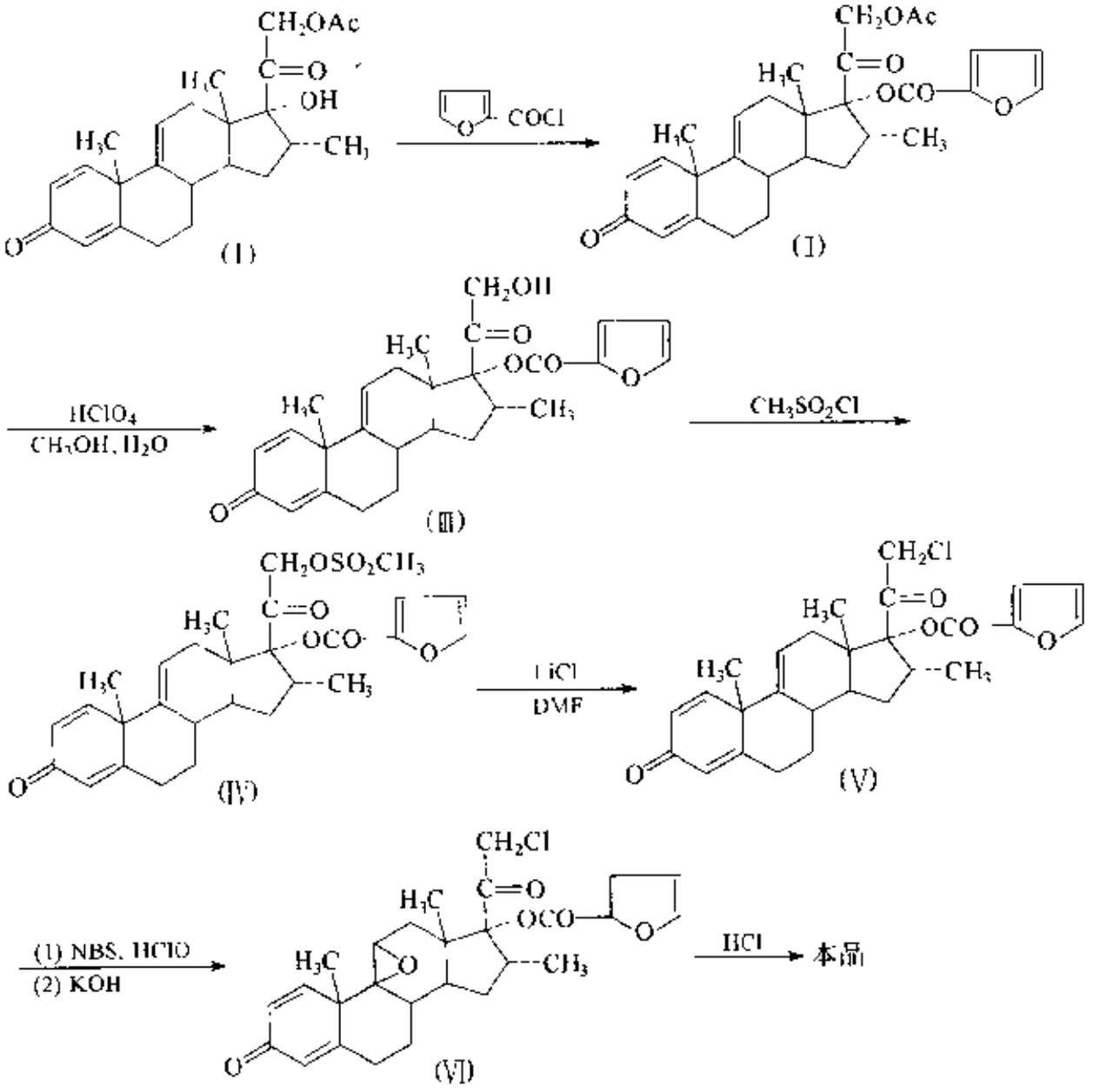


**分子式**　$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

**相对分子质量**　521.44

**性状**　从含水甲醇结晶，熔点 218～220℃。$[\alpha]_D^{26}$ + 58.3°（二氧六环）。UV 最大吸收（甲醇）：247nm（ε 26300）。

**制法**　21-乙酰氧基-17-羟基-16α-甲基孕甾-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮（Ⅰ）用糠酰氯酰化后，再在含水甲醇中，在高氯酸作用下脱去乙酰基，得化合物（Ⅲ）。（Ⅲ）甲磺酰后，在二甲基甲酰胺中，用氯化锂进行氯化，得化合物（Ⅳ）。然后对 9，11 位双键环氧化，再和盐酸作用开环，得到糠酸莫米松。




**用途**　局部用中效皮质激素，有抗炎、止痒及收缩血管作用。用于皮肤病患者，可缓解炎症及瘙痒，特别是使用可的松有反应的患者。

**生产厂家**　美国先令-普劳公司开发，1987 年上市。

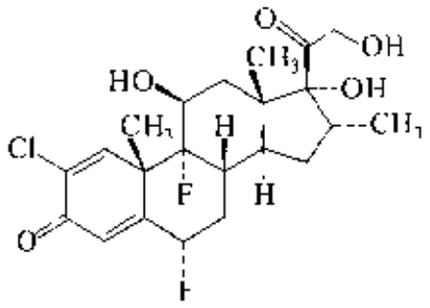
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 6324; [2] Shapiro E L. 3, 20-Dioxo-1,4-pregnadiene-17α-ol 17-aromatic heterocycle carboxylates. US 4472393, 1984-09-18

## 14410　卤米松　Halometasone　[50629-82-8]

**其它名称**　学名：(6α,11β,16α)-2-氯-6,9-二氟-11,17,21-三羟基-16-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮；(6α,11β,16α)-2-Chloro-6,9-difluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

别名：卤甲松；三卤米他松；适确得；Halomethasone；2-Chloroflumethasone；Sicorten

**结构式**

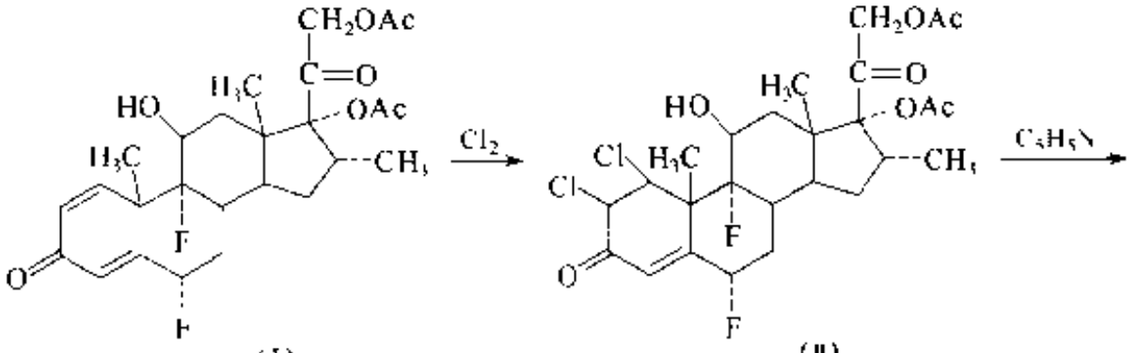


**分子式**　$C_{22}H_{27}ClF_2O_5$

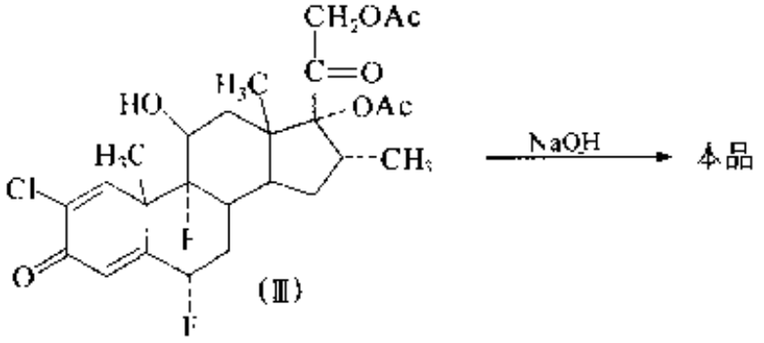
**相对分子质量**　444.90

**性状**　熔点220～222℃（分解）。

**制法**　化合物（Ⅰ）先和氯气反应，对1,2位双键进行加成，再在吡啶作用下，脱去氯化氢，在1、2位重新形成双键；然后水解，得到卤米松。



(Ⅰ)　(Ⅱ)



(Ⅲ)

**用途**　局部用肾上腺皮质激素类药物，有显著且快速的抗炎、抗过敏、抗瘙痒、抗渗出及抗增生的作用。适用于湿疹性皮肤病及各类轻度湿疹性和亚急性皮炎。

**生产厂家**　瑞士 Ciba-Geigy 药厂开发。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4628；[2] Anner G and Meystre C. Aldehydes of the preg-

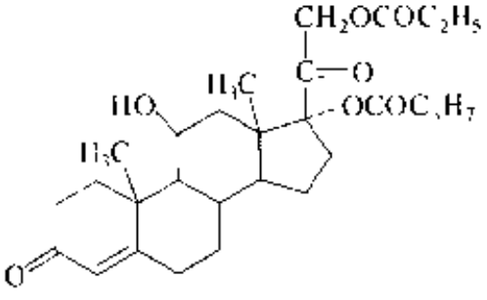
nane series and derivatives thereof. US 4076737, 1978-02-28

## 14411　丁酸丙酸氢可的松　Hydrocortisone Butyrate Propionate　[72590-77-3]

**其它名称**　学名：11β,17α,21-三羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮-17-丁酸酯-21-丙酸酯；11β, 17α, 21-Trihydroxypregn-4-en-3, 20-dione-17-butyrate-21-propionate

别名：丁酸丙酸氢化可的松；Pandel；HBP

**结构式**

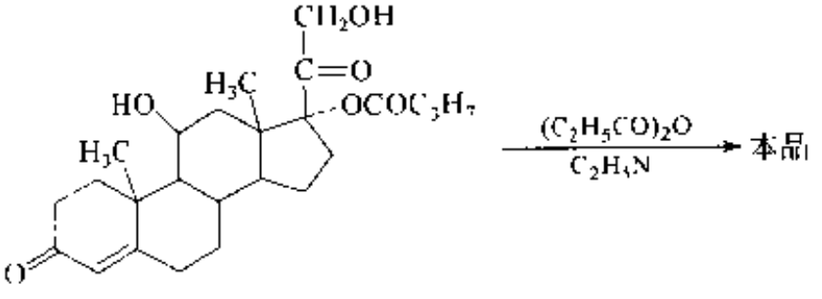


**分子式**　$C_{28}H_{40}O_7$

**相对分子质量**　488.62

**性状**　熔点 122℃。

**制法**　丁酸氢可的松和丙酸酐反应，即可得丁酸丙酸氢可的松。



**用途**　皮质激素，有局部抗炎和收缩血管的作用。适用于湿疹、各种皮炎、牛皮癣、瘙痒症、虫咬、扁平红色苔癣、慢性钱币状红斑等。

**生产厂家**　日本大正制药株式会社开发，1983 年 2 月首次上市。

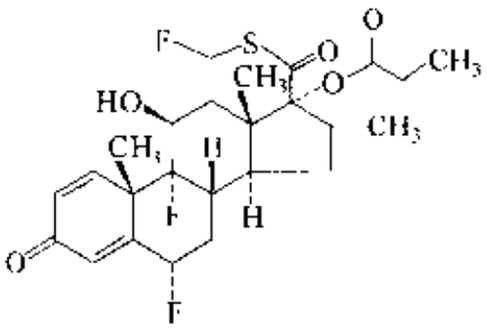
**参考资料**　Tachi Y, Michishita K, Nasagamu J, et al. Novel hydrocortisone derivative. US 4290962, 1981-09-22

## 14412　丙酸氟替卡松　Fluticasone Propionate　[80474-14-2]

**其它名称**　学名：(6α,11β,16α,17α)-6,9-二氟-11-羟基-16-甲基-3-氧代 17-(1-氧丙氧基)雄甾-1,4-二烯-17-硫代羧酸 S-(氟甲基)酯；(6α,11β,16α,17α)-6,9-Difluoro-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-(1-oxopropoxy)androsta-1,4-diene-17-carbothioic acid S-(fluoromethyl) ester

别名：氟替卡松丙酸酯；CCI-18781；Cutivate；Flixonase；Flixotide；Flovent；Flunase

**结构式**

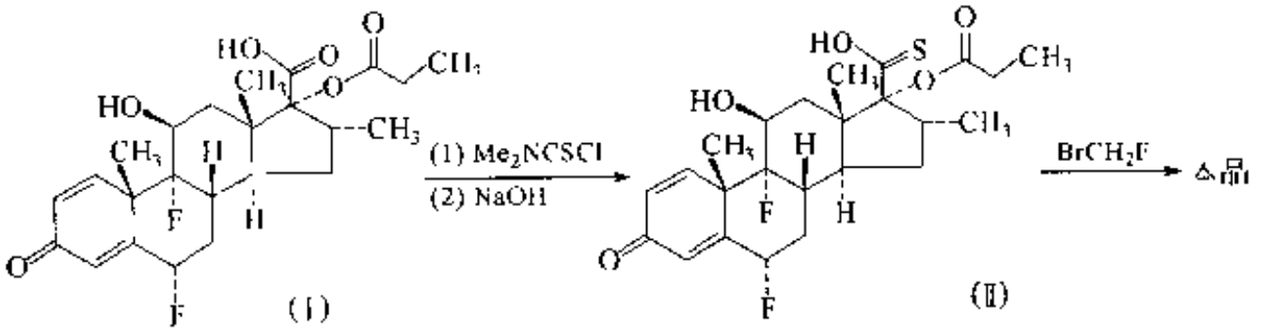


**分子式**　$C_{25}H_{31}F_3O_5S$

**相对分子质量**　500.58

**性状**　结晶，熔点 272～273℃（分解）。$[\alpha]_D$ + 30°（$C$ = 0.35）。

**制法**　化合物（Ⅰ）先和$N,N$-二甲基硫代氯甲酰胺反应后，再水解得到相应的硫代羧酸（Ⅱ），然后和一溴一氟甲烷反应酯化，得丙酸氟替卡松。




**用途**　为局部有效的皮质甾体药物。用于抗过敏反应。

**生产厂家**　Glaxo 公司开发，1990 年上市。

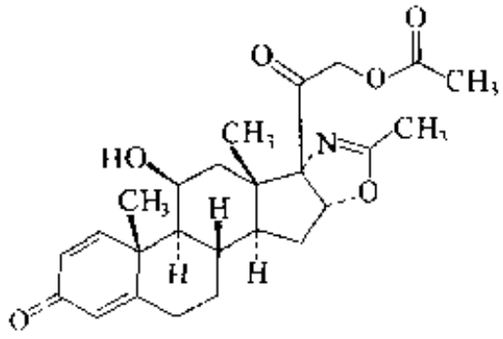
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4244; [2] Phillipps G H, Bain B M, Steeples I P, et al. Androstane carbothioates. US 4335121, 1982-06-15

## 14413　地夫可特　Deflazacort　[14484-47-0]

**其它名称**　学名：(11$\beta$,16$\beta$)-21-乙酰氧基-11-羟基-2′-甲基-5′$H$-孕烷-1,4-二烯并[17,16-$d$]噁唑-3,20-二酮；(11$\beta$,16$\beta$)-21-(Acetyloxy)-11-hydroxy-2′-methyl-5′$H$-pregna-1,4-dieno[17,16-$d$]oxazole-3,20-dione

别名：去氟可特；Oxazacort；Azacort；DL-458-IT；L-5458；Calcort；Deflan；Dezacor；Flantadin；Lantadin

**结构式**



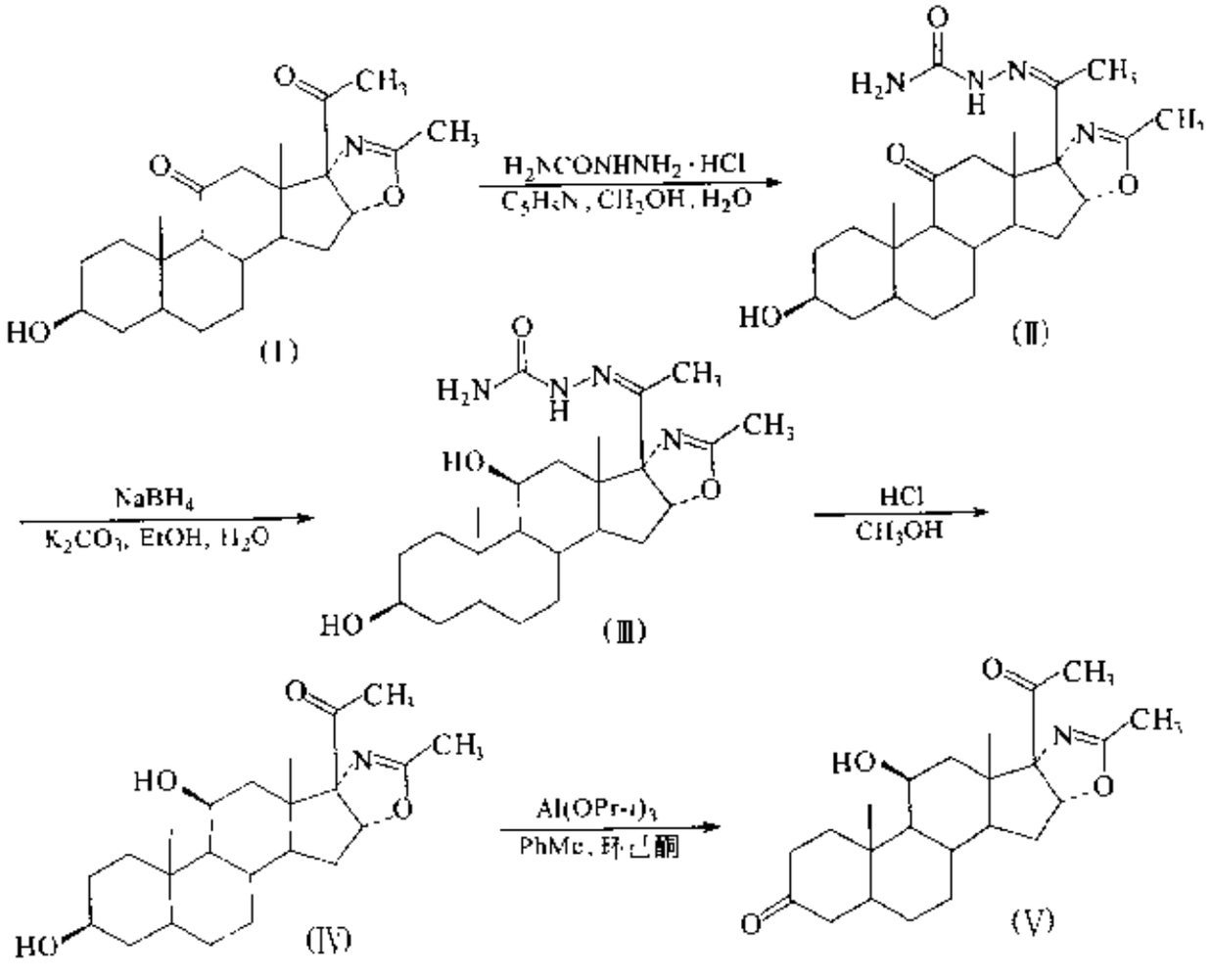
**分子式**　$C_{25}H_{31}NO_6$

**相对分子质量**　441.52

**性状**　从丙酮-己烷结晶，熔点 255～256.5℃。$[\alpha]_D$ + 62.3°（$C$ = 0.5，氯仿）。

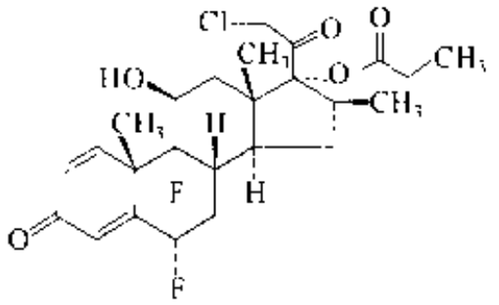
UV最大吸收（甲醇）：241～242nm（$E_{1cm}^{1\%}$ 352.5）。急性毒性 $LD_{50}$ 小鼠（mg/kg）：5200 口服；1610 皮下注射。急性毒性 $LD_{50}$ 人鼠（mg/kg）：109 皮下注射。急性毒性 $LD_{50}$ 狗（mg/kg）：＞4000 口服；50 皮下注射。

**制法**　10g 化合物（Ⅰ）溶于 350ml 甲醇，加入 8.3g 氨基脲盐酸盐和 5.75ml 吡啶在 50ml 水中的溶液，反应得到 11g 化合物（Ⅱ）。9g 化合物（Ⅱ）溶于 230ml 95%乙醇，加入 3.6g 碳酸钾在 36ml 水中的溶液和 2.34g 硼氢化钠，回流 30min 后再加入 2.34g 硼氢化钠，反应得到 8.5g 化合物（Ⅲ）。7.7g 化合物（Ⅲ）溶于 154ml 甲醇-10%盐酸中，回流 1h，得到 6g 化合物（Ⅳ）。12.5g 化合物（Ⅳ）溶于 500ml 无水甲苯和 90ml 环己酮，加入 6.24g 三异丙基铝，反应得到 9g 化合物（Ⅴ），6.5g 化合物（Ⅴ）溶于 123ml 无水二氧六环，和 25%溴化氢的乙酸溶液加热，然后加入 5.5g 溴的二氧六环溶液；反应后将反应液倾入水中，滤集的结晶小心地干燥后，再溶于二甲基甲酰胺，加入 7.5g 溴化锂和碳酸锂（1:2）的混合物，加热反应得到 5.1g 化合物（Ⅵ）。2g 化合物（Ⅵ）溶于四氢呋喃-甲醇（1:1），加入 3.9g 氧化钙和 0.1g 偶氮二异丁腈，再加入 2g 碘在四氢呋喃-甲醇的混合液；反应后过滤出沉淀，将其溶于丙酮，加入 20ml 三乙胺、20ml 丙酮和 12ml 乙酸，反应得到 1.6g 地夫可特。



别名：乌倍他索丙酸酯；倍卤醇丙酸酯；Halobetasol Propionate；BMY-30056；CGP-14458；Ultravate

**结构式**

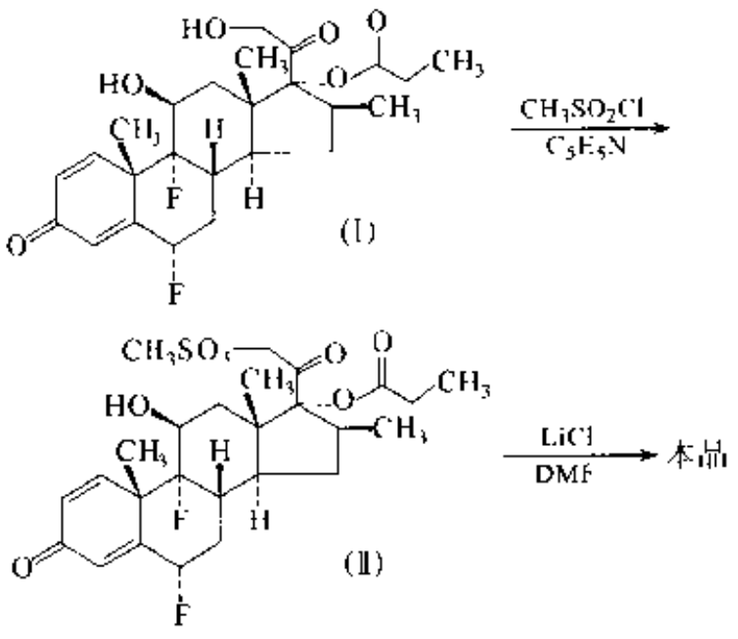


**分子式**　$C_{25}H_{31}ClF_2O_5$

**相对分子质量**　484.97

**性状**　从二氯甲烷-乙醚结晶，熔点220～221℃。

**制法**　6α,9-二氟-11β,17,21-三羟基-16β-孕(甾)-1,4-二烯-3,20-二酮-17内酸酯(Ⅰ)和甲磺酰氯，在吡啶中于5℃反应2h，得到化合物(Ⅱ)。(Ⅱ)在二甲基甲酰胺中，和氯化锂于100℃下反应，得到丙酸乌倍他索。



**用途**　局部皮质激素。用于缓解对皮质激素敏感的皮肤炎性和瘙痒病症。

**生产厂家**　瑞士Ciba-Geigy公司开发，1991年上市。

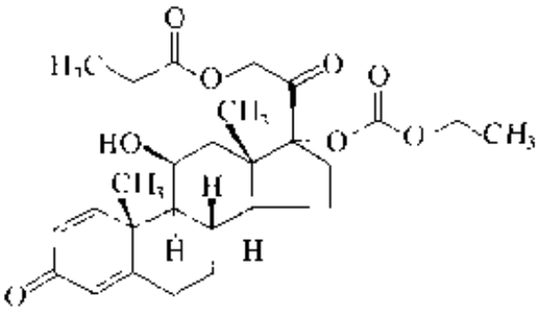
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：4625；[2] Kalvoda J and Anner G. Polyhalogeno-steroids. US 4619921，1986-10-28

## 14416　泼尼卡酯　Prednicarbate　[73771-04-7]

**其它名称**　学名：11β,17,21-三羟基孕甾-1,4-二烯-3,20二酮-17-(乙基碳酸酯)-21-丙酸酯；11β,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(ethylcarbonate)-21-propionate

别名：HOE-777；S-77-0777；EsCort；Dermatop；Prednitop；Regenit

**结构式**



**分子式**　$C_{27}H_{36}O_8$

**相对分子质量**　488.58

**性状**　从乙酸-乙醚结晶，熔点 110～112℃；第二结晶型，熔点 183℃　UV 最大吸收（乙醇）：241nm（ε 15000）。$[\alpha]_D^{20}$ + 63°（$C$ = 0.1，乙醇）。

**制法**　以泼尼松龙 prednisolone 为原料。

110g（0.305mol）泼尼松龙溶于 2.2L 无水二氧六烷，加入 147ml（0.70mol）原碳酸四乙酯和 12g 对甲苯磺酸。在 22℃搅拌或放置 17h。将反应液倾入 17L 水中，用碳酸氢钠中和。首先析出一油状物，放置 1～24h 后形成结晶。过滤，水洗。在五氧化二磷存在下，于高真空干燥至恒重，得 126.5g 化合物（Ⅰ），收率 90%。用二氯甲烷-乙醇-乙醚重结晶，得到可用于分析的化合物（Ⅰ），熔点 155℃。

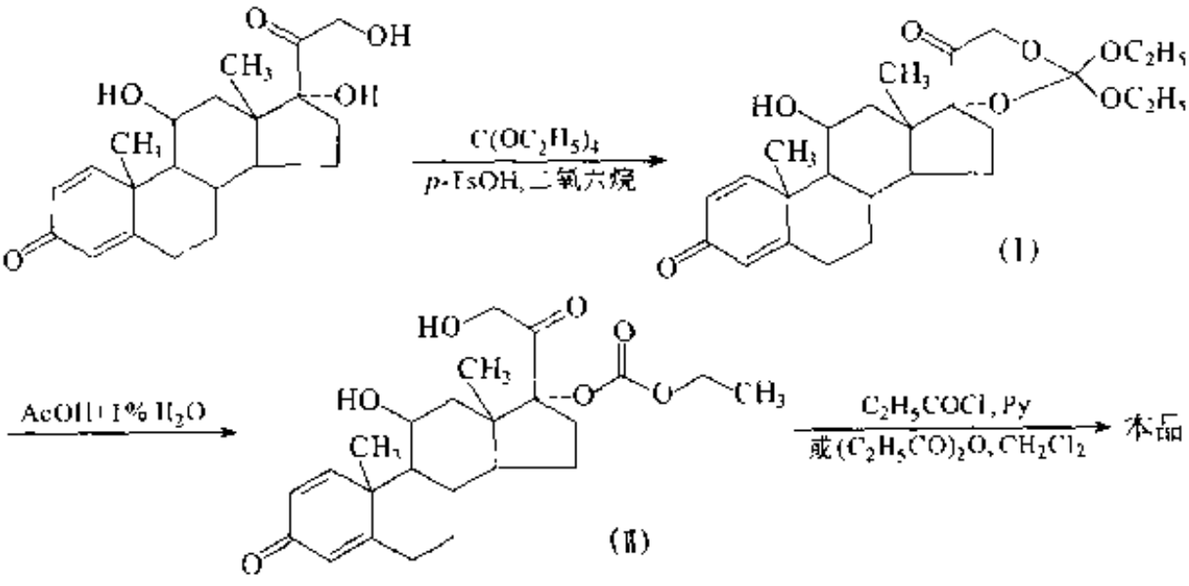
125g（0.27mol）化合物（Ⅰ）溶于 1.4L 无水乙酸，在 18℃和搅拌下，加入 10ml 水。在 18℃放置 5h 后，将其和含有 1kg 氯化钠的 18L 水一起搅拌。过滤收集沉淀，水洗。在五氧化二磷存在下，高真空干燥至恒重，得 72g 粗产品。滤液减压浓缩，又析出固体，干燥后得 36g。两者合计 108g 化合物（Ⅱ）的粗品，收率 92.3%。该粗品用无酸的二氯甲烷-乙醇重结晶后，即可用于下步反应。用于分析的标准品可用硅胶层析，无水二氯甲烷洗脱，得精品，熔点145℃。

从化合物（Ⅱ）可有两种方法得到泼尼卡酯。

方法 1：68.5g（0.158mol）化合物（Ⅱ）溶于 680ml 无水吡啶，在 0℃和搅拌下，60min 内，滴加 18.2g（0.197mol）丙酰氯。在 0℃搅拌 30min 后，再在 20℃搅拌 2h。将反应液倾入含有 1kg 氯化钠的 18L 水中。过滤收集沉淀，用水彻底洗涤。在五氧化二磷存在下，高真空干燥至恒重，得 63g 泼尼卡酯粗品，收率 81.4%。10g 该粗品用 200g 硅胶层析，甲苯-乙酸乙酯洗脱。浓缩后用乙醇-乙醚重结晶，得 5.7g 泼尼卡酯精品，收率 57%，熔点 110～112℃。4g 该精品在 80ml 异丙醚中加热 60min，过滤，干燥后得熔点更高的结晶，熔点183℃。

方法 2：1.05kg（2.43mol）化合物（Ⅱ）的粗品溶于 10L 无水二氯甲烷，在 20℃滴加 0.336L（2.6mol）丙酸酐，然后加入 50g（0.41mol）4-二甲氨基吡啶。在 20℃搅拌 16h 后，反应液依次用水、碳酸氢钠水溶液和水洗，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，剩余物和上述方法相似，层析后再用异丙醚重结晶，

得360g泼尼卡酯粗品，收率30.4%，熔点110～112℃。




**用途**　局部使用的强效肾上腺皮质激素类药物。有明显的消炎、抗过敏、抗渗出和止痒作用。用于炎症性皮肤病肾上腺皮质激素的局部治疗。

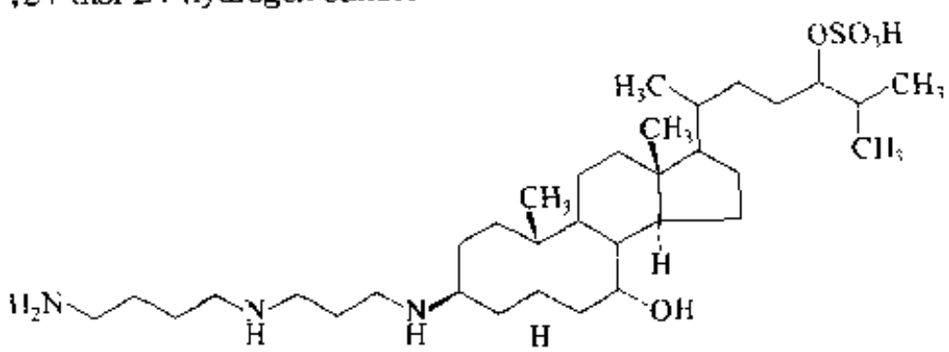
**生产厂家**　德国Hochst公司开发，1986年上市。

**参考资料**　[1] Stache U, Fritsch W, Rupp W, Hitzel V and Fehlhaber H W. Synthese von prednicarbat, einem halogenfreien, topisch antiinflammatorisch wirksamen derivat des prednisolon-17-ethylkohlensaureesters. Arzneimittel-Forsch, 1985, 35 (12): 1753～1757; [2] Merck Index 12th: 7899; [3] Stache U, Fritsch W and Alpermann H G. Corticoid 17-(alkyl carbonates) and processes for their preparation. US 4242334, 1980-12-30

## 14417　角鲨胺　Squalamine　[148717-90-2]

**其它名称**　学名：(3β,5α,7α)-3-[[3-((4-氨基丁基)氨基)丙基]氨基]胆甾烷-7,24-二醇 24-氢硫酸酯；(3β,5α,7α)-3-[[3-((4-Aminobutyl)amino)propyl]amino]cholestane-7,24-diol 24-hydrogen sulfate

**结构式**

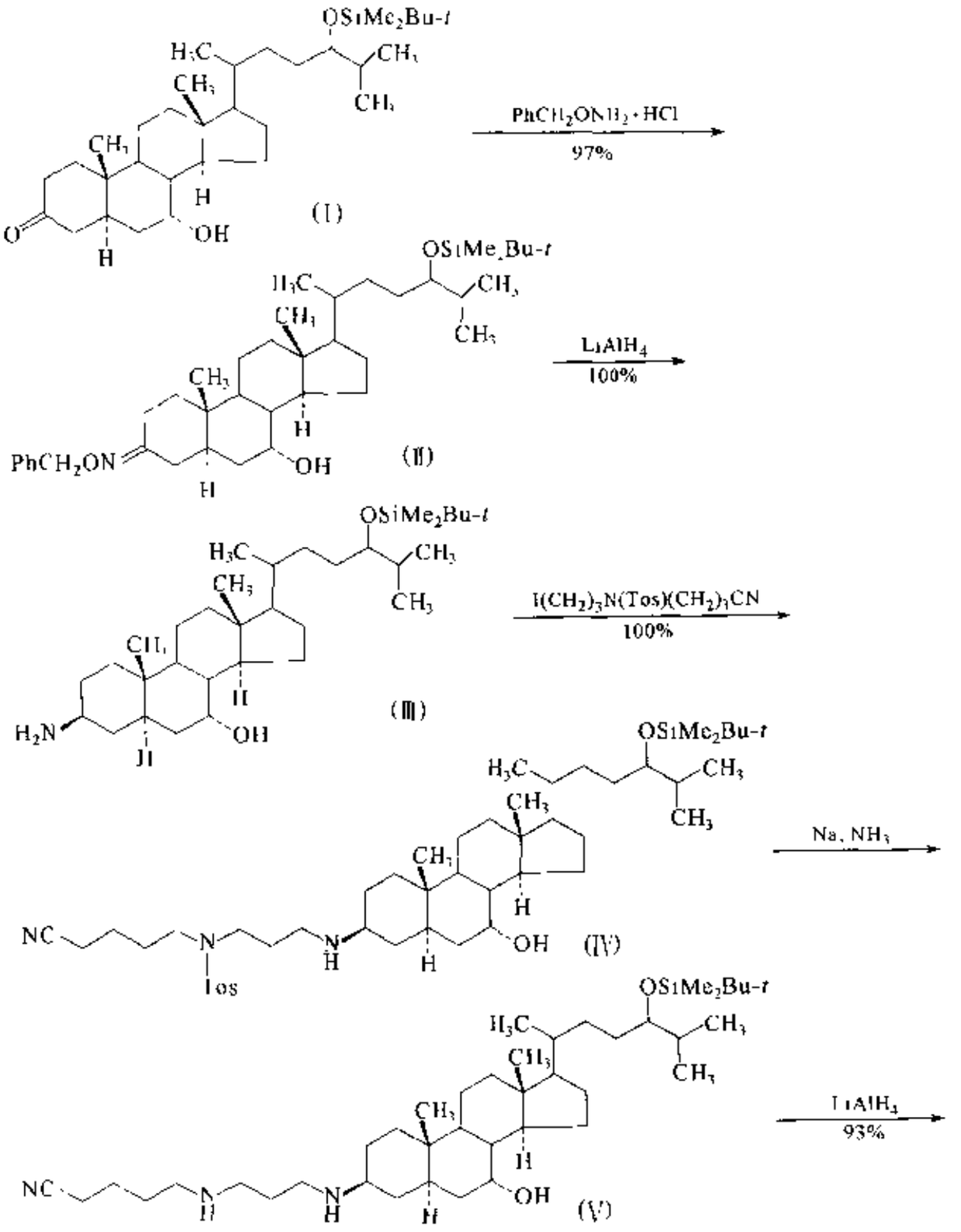


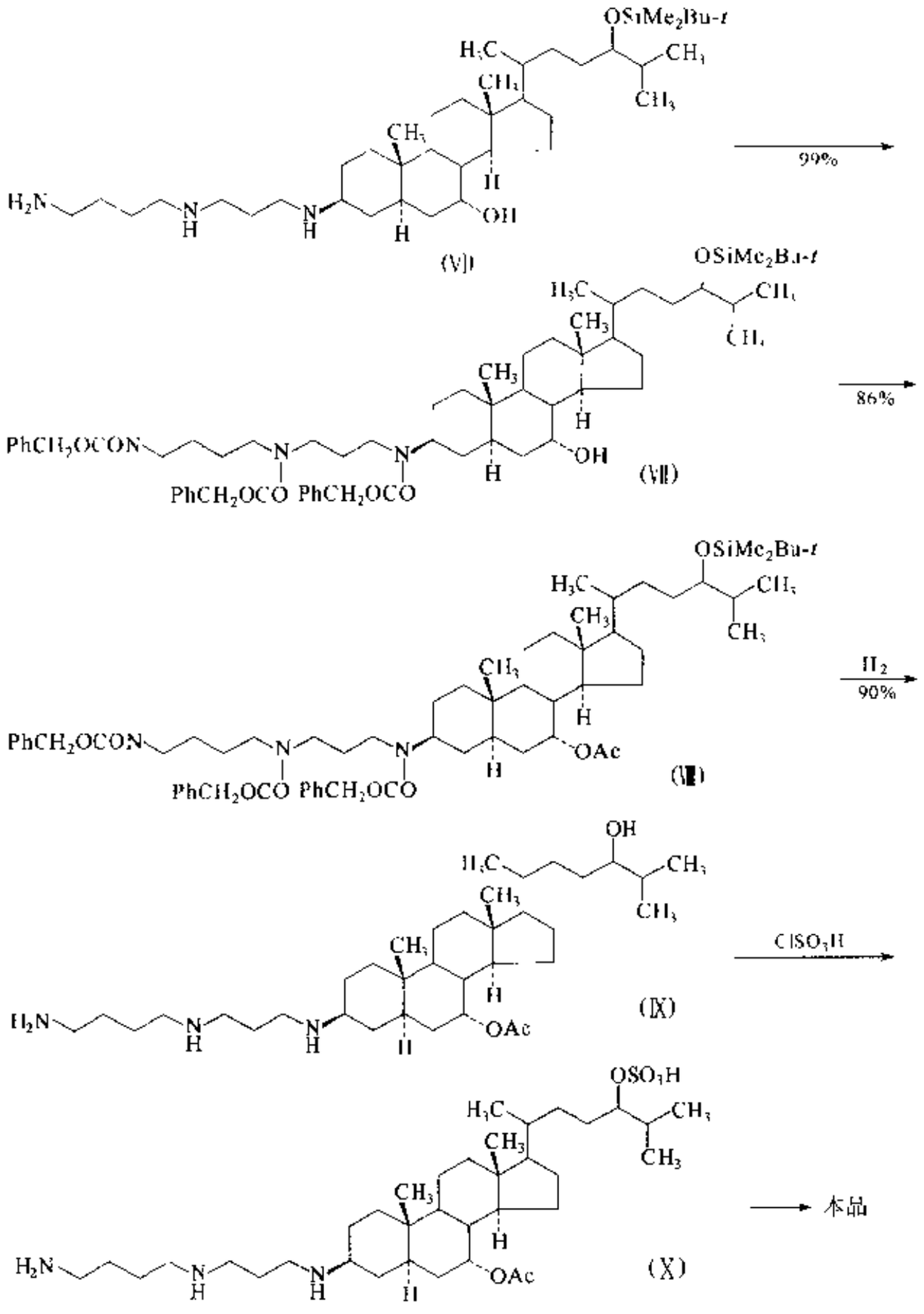
**分子式**　$C_{34}H_{65}N_3O_5S$　　**相对分子质量**　627.96

**性状**　溶于水。

**制法**　方法1：从多刺的角鲨鱼、海绿角鲨的胃中分离得到。

方法2：合成可以3β-羟基-5-胆烯酸（3β-Hydroxy-5-cholenic acid）、鹅去氧胆酸（Chenodeoxycholic acid）、岩藻甾醇（Fucosterol）、脱氢表雄酮（Dehydroepiandrosterone）或醋酸娠烯醇酮（Pregnenolone Acetate）为原料来制备　如以3β-羟基-5-胆烯酸为原料，经12步反应可得化合物（Ⅰ），再通过下列反应得到产物，盐酸酸化可得角鲨胺的三盐酸盐。






**用途**　存在于鲨鱼组织中的氨基甾醇广谱抗菌药。为甾体作为脊椎动物的宿

主——防御剂的新奇指示剂。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8922; [2] Zasloff M, Moore K and Wehrli S. Aminosterol antibiotic. US 5192756, 1993-03-09; [3] Moriarty R M and Tuladhar S M. Chemical synthesis of squalamine. WO 9419366, 1994-09-01

## 第五节　糖尿病治疗药

糖尿病是由于胰岛分泌不足和高血糖分泌过多，而引起糖、脂肪和蛋白质等代谢紊乱的一种代谢内分泌病。一般将糖尿病分为胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型。

胰岛素依赖型，也称Ⅰ型糖尿病。其治疗药物均为胰岛素的各种制剂。

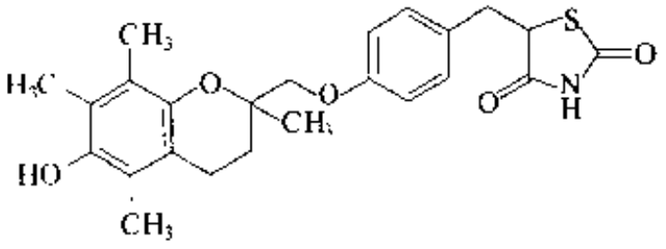
非胰岛素依赖型，也称Ⅱ型糖尿病。该型患者的胰岛功能并未完全丧失，其治疗药物多能促进胰岛分泌胰岛素。这类药物可分为磺酰脲类降血糖药、双胍类降血糖药、醛糖还原酶抑制剂及其它药物。

### 14508　曲格列酮　Troglitazone　[97322-87-7]

**其它名称**　学名：5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2*H*-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮;5-[[4-[(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2*H*-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione

别名：特洛格列酮；Romglizone；CS-045；CI-991；Rezulin

**结构式**



**分子式**　$C_{24}H_{27}NO_5S$

**相对分子质量**　441.55

**性状**　从苯-丙酮结晶，熔点 184～186℃。

**制法**　将 940g 6-羟基-2-羟甲基-2,5,7,8-四甲基色满溶于 3.5L DMF 中，在冰浴冷却和搅拌下，分批加入 96g 95% 的 NaH，搅拌 1h 后，加入 460ml 苯甲酰氯在 2.0L 甲苯中的溶液。移去冰浴，搅拌过夜。加入 5kg 冰，用 1.5L 乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液干燥后浓缩，剩余物溶于 200ml 乙酸乙酯，加入 4L 异己烷，在室温下搅拌。过滤收集析出的沉淀，用异己烷洗，在 40℃ 真空干燥，得 1167g 6-苯甲酰氧基-2-羟甲基-2,5,7,8-四甲基色满，mp 73～74℃，收率 90%。

将 326.4g 6-苯甲酰氧基-2-羟甲基-2,5,7,8-四甲基色满溶于 1.6L 无水吡啶，在冰浴冷却和搅拌下，滴加 164.1ml 三氟甲磺酰酐。滴毕，在此温度下搅拌 1h。加入 1.5kg 冰，用稀盐酸调至 pH 值 3，然后用 1.5L 乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液

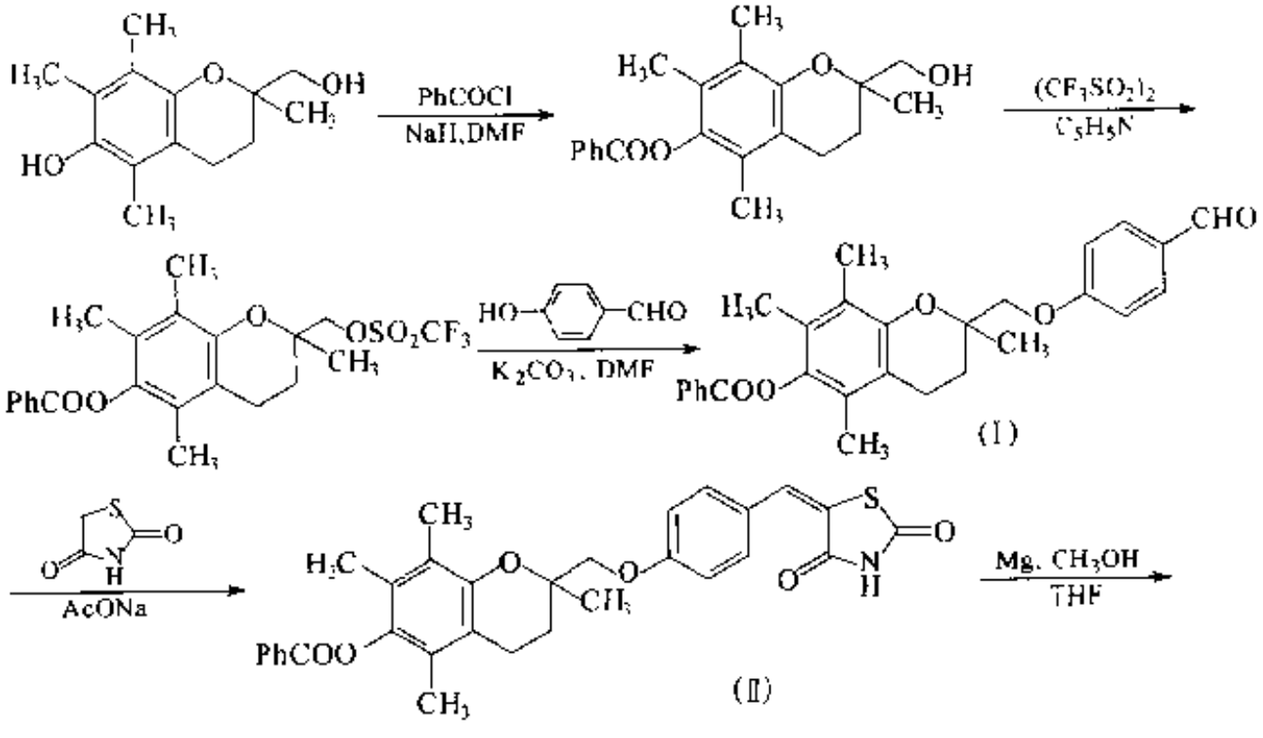
干燥后浓缩，剩余物加入2L异己烷。过滤收集析出的沉淀，得320.1g 6-苯甲酰氧基-2-（三氟甲磺酰氧基甲基）-2,5,7,8-四甲基色满，mp 89～90℃，收率70%。

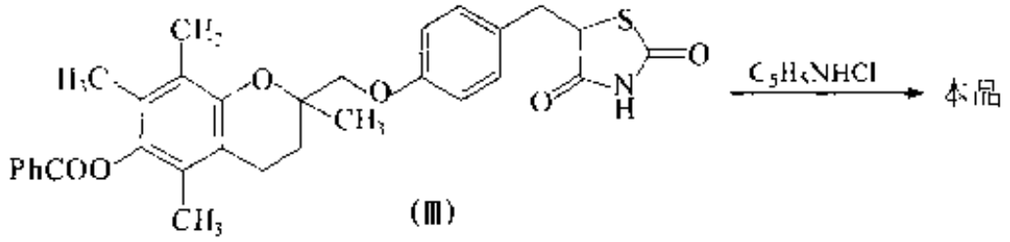
91.7g 6-苯甲酰氧基-2-（三氟甲磺酰氧基甲基）-2,5,7,8-四甲基色满和24.4g 4-羟基苯甲醛溶于200ml DMF，加入54g碳酸钾，在室温搅拌过夜。加入1kg冰，用2mol/L盐酸酸化，乙酸乙酯萃取。萃取液干燥后浓缩，得83.5g油状的化合物（Ⅰ），收率97%。

121g化合物（Ⅰ）、39.5g 2,4-噻唑烷二酮和86.1g无水乙酸钠，在150℃加热2h。冷却后加入500ml水，用1L乙酸乙酯萃取2次。萃取液干燥后浓缩，剩余物溶于200ml甲醇，一起加热，冷却析出沉淀，过滤收集，在50℃干燥。得136g化合物（Ⅱ），mp 145～147℃，收率91%。

119g化合物（Ⅱ）溶于1L THF和1L甲醇的混合液中，在室温加入53.5g镁屑，可加入小量碘以激发反应。在35℃反应2h后，再回流1h。浓缩，剩余物溶于500ml水，酸化，用300ml乙酸乙酯萃取2次。萃取液干燥后浓缩，剩余物悬浮于500ml水中，搅拌2h。过滤收集沉淀，将其溶于1:1的异己烷和乙酸乙酯混合液中，并以此作为展开剂在硅胶柱上进行层析。得到的结晶在50℃干燥，得99.6g化合物（Ⅲ），mp 97～100℃，收率83%。

53g化合物(Ⅲ)和265g吡啶盐酸盐，一起在150℃加热60min至全溶。冷却后加入100ml水，用50ml 2mol/L盐酸酸化。用100ml乙酸乙酯萃取3次，干燥、浓缩。用丙酮和异己烷结晶，得38.4g曲格列酮，mp 183～186℃，收率87%。






(Ⅲ)

**用途**　噻唑烷酮类口服抗高血糖药，用于因产生耐受而单独使用胰岛素难控制的Ⅱ型糖尿病。

**生产厂家**　Warner-Lambert-Sankyo's 开发，在 1997 年 3 月获美国 FDA 批准；1997 年在日本上市。

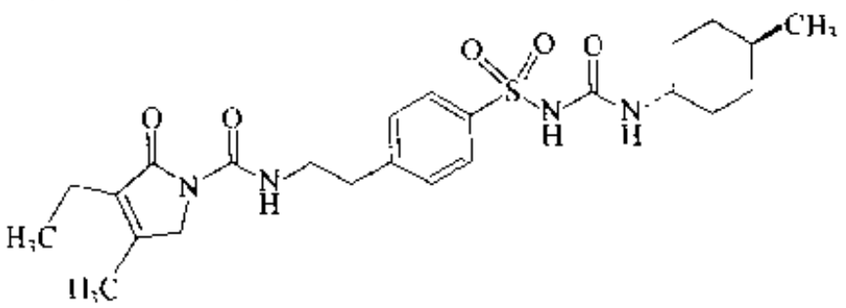
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9898; [2] Wolff H P and Witte E C. New Process for preparing troglitazone. WO 9743283, 1997-11-20; [3] Yoshioka T, Kitazawa E, Kurumada T, et al. Thiazolidine derivatives, their preparation and compositions containing them. US 4572912, 1986-02-25; [4] Vyas K, Prebhakar C, Rao S D, et al. Novel polymorphic forms of groglitazone having erhanced anti-diabetic activity and a process for their preparation. WO 9727191, 1997-07-31

## 14509　格列美脲　Glimepiride　[93479-97-1]

**其它名称**　学名：反式-3-乙基-2,5-二氢-4-甲基-*N*-[2-[4-[[[[(4-甲基环己基)氨基]羰基]氨基]磺酰基]苯基]乙基]-2-氧-1*H*-吡咯-1-羧酰胺；*trans*-3-Ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-*N*-[2-[4-[[[[(4-methylcyclohexyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-oxo-1*H*-pyrrole-1-carboxamide

别名：格列吡咯；HOE-490

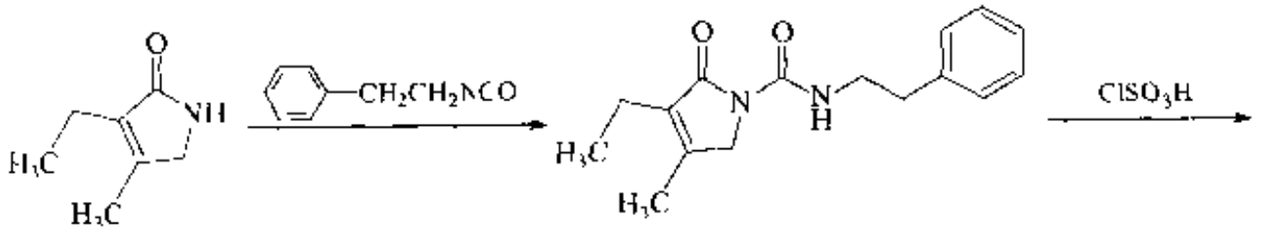
**结构式**

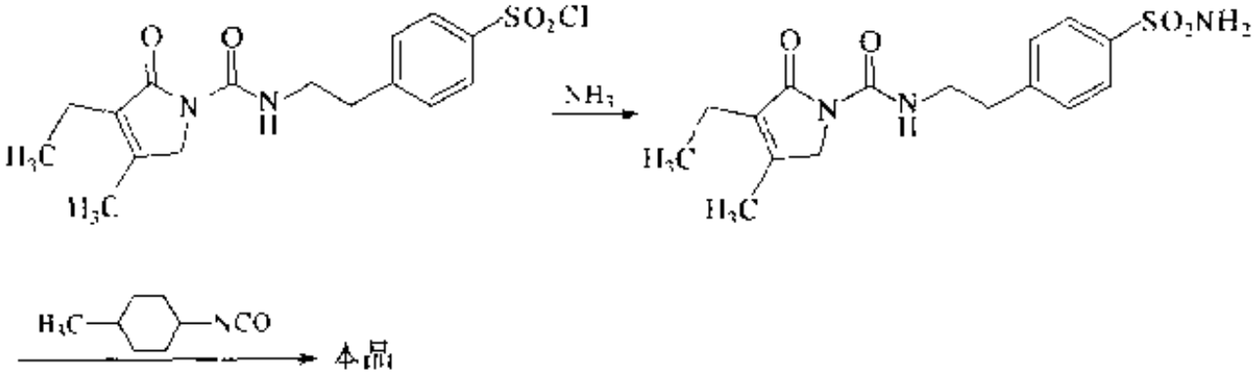



**分子式**　$C_{24}H_{34}N_4O_5S$　　**相对分子质量**　490.62

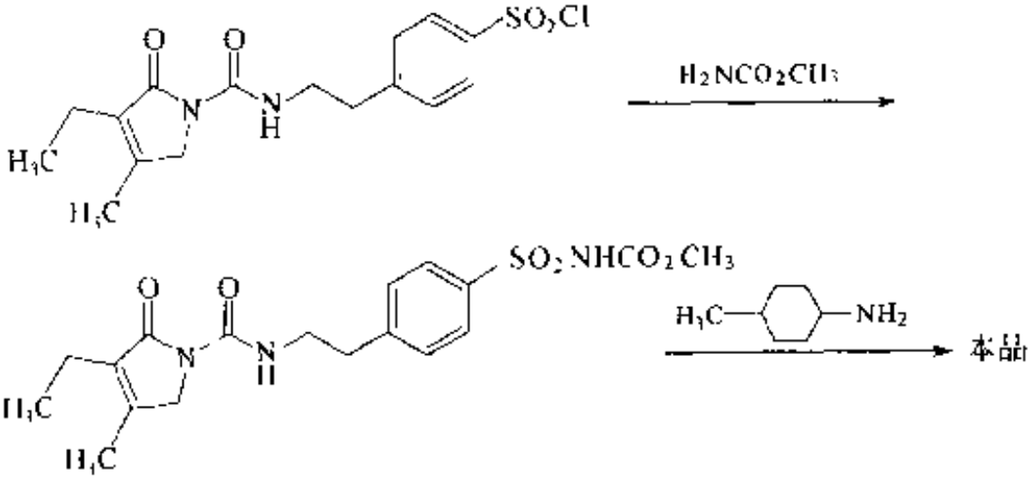
**性状**　熔点 207℃。

**制法**　3-乙基-2,5-二氢-4-甲基-2-氧-1*H*-吡咯和异氰酸苯乙酯反应，再用氯磺酸进行氯磺化，氨解为磺酰胺，最后和异氰酸对甲环已基酯缩合，即得产品。






或者氯磺化的产物先和氨基甲酸甲酯反应后，再和对甲基环己胺缩合，也可得产品。




**用途**　用于糖尿病。

**生产厂家**　Hoechst Marion Roussel 开发。

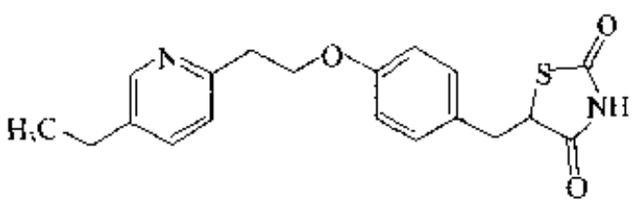
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 4449; [2] Weyer R, Hitzel V, Geisen K, et al. Heterocyclic substituted sulfonyl ureas, and their use. US 4379785, 1983-04-12

## 14510　吡格列酮　Pioglitazone　[111025-46-8]

**其它名称**　学名：(±)-5-[[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮；(±)-5-[[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione

别名：AD-4833；U-72107A

**结构式**



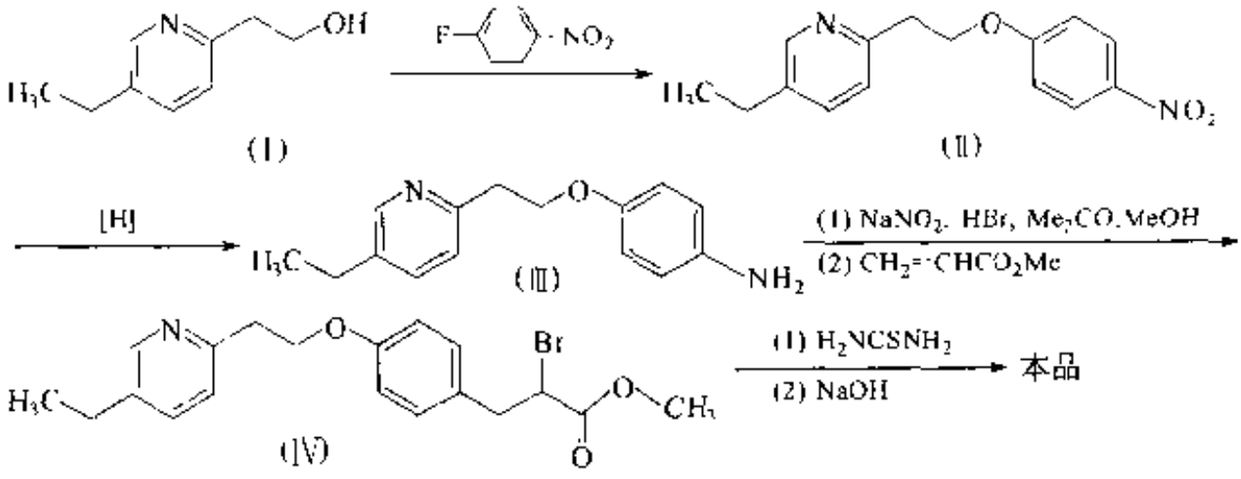
**分子式**　$C_{19}H_{20}N_2O_3S$

**相对分子质量**　356.45

**性状**　从二甲基甲酰胺-水得无色针状结晶，熔点 183～184℃。

盐酸吡格列酮（Pioglitazone Hydrochloride）：$C_{19}H_{20}N_2O_3S\cdot HCl$。[112529-15-4]。从乙醇得无色棱状结晶，熔点 193～194℃。

**制法**　2-（5-乙基-2-吡啶基）乙醇（Ⅰ）和对氟硝基苯缩合，得到化合物（Ⅱ）。接着还原为胺（Ⅲ），然后在含氢溴酸的丙酮-甲醇中重氮化，再加入丙烯酸甲酯偶合得到化合物（Ⅳ）。继而和硫脲缩合环合，再水解得到吡格列酮。




**用途**　胰岛素增敏剂。用于治疗糖尿病。

**生产厂家**　日本武田制药开发。

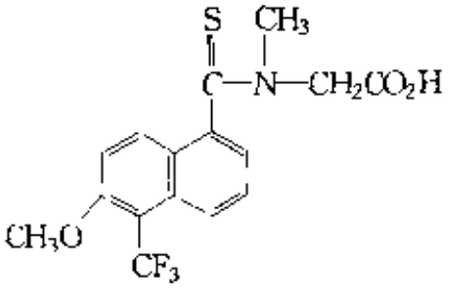
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 7605;　[2] Meguro K and Fujita T. Thiazolidinedione derivatives, useful as antidiabetic agents. US 4687777, 1987-08-18

## 14511　托瑞司他　Tolrestat　[82964-04-3]

**其它名称**　学名：*N*-[[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-1-萘基]硫代甲基]-*N*-甲基甘氨酸；*N*-[[6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-*N*-methylglycine

别名：托雷斯萘；Tolrestatin；AY-27773；Alredase；Lorestat

**结构式**



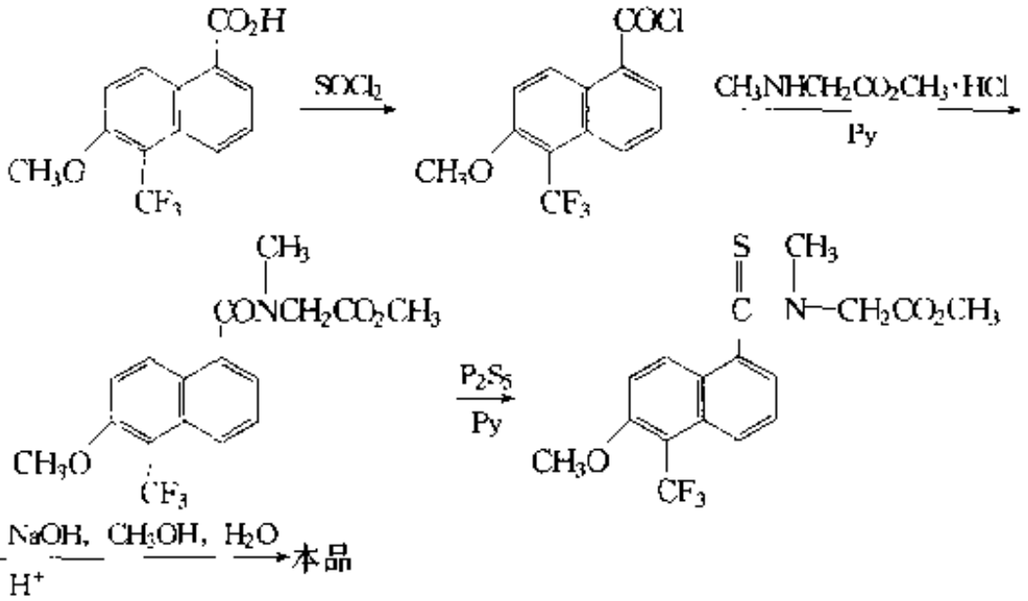

**分子式**　$C_{16}H_{14}F_3NO_3S$

**相对分子质量**　357.35

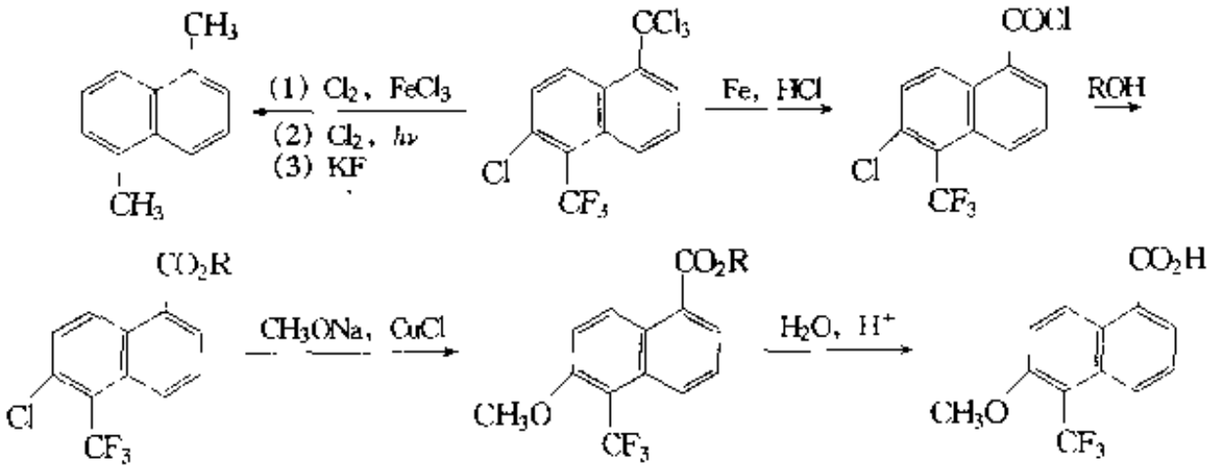
**性状**　结晶，熔点 164－165℃。

托瑞司他甲酯（Tolrestat Methyl Ester）：$C_{17}H_{16}F_3NO_3S$。熔点 109～110℃。

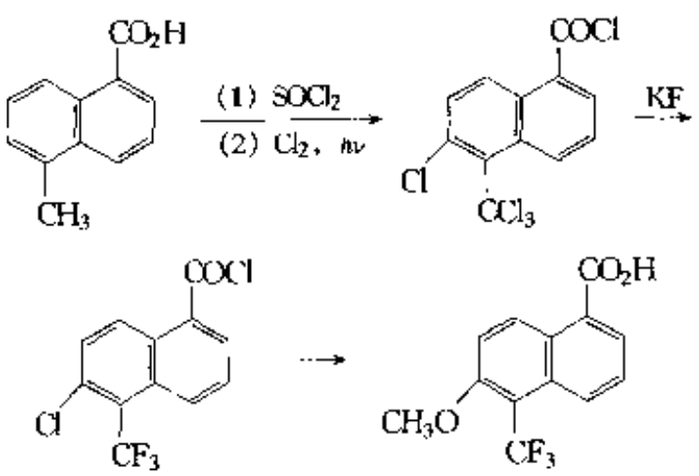
**制法**　5-三氟甲基-6-甲氧基-1-萘甲酸经氯化为酰氯，再和 *N*-甲基甘氨酸甲酯盐酸盐在吡啶中缩合。缩合产物在吡啶中，用五硫化二磷硫化后，再在甲醇中，用氢氧化钠水溶液进行水解，酸化即得托瑞司他。




其原料5-三氟甲基-6-甲氧基-1-萘甲酸可以1,5-二甲基萘出发，经氯化、氟化、水解、酯化、甲氧基化和水解得到。




也可以5-甲基-1-萘甲酸出发，经氯化、氟化等得到。

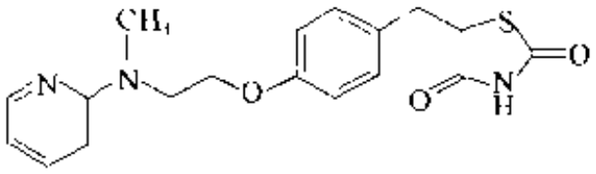



**用途**　醛糖还原酶抑制剂，毒性低。用于治疗和预防糖尿病并发症，如糖尿病性神经病、肾病、白内障、视网膜病等。

**生产厂家**　爱尔兰 Wyeth Laboratories Ltd 开发，1989 年上市。

别名：罗格利酮；Avandia

**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{19}N_3O_3S$

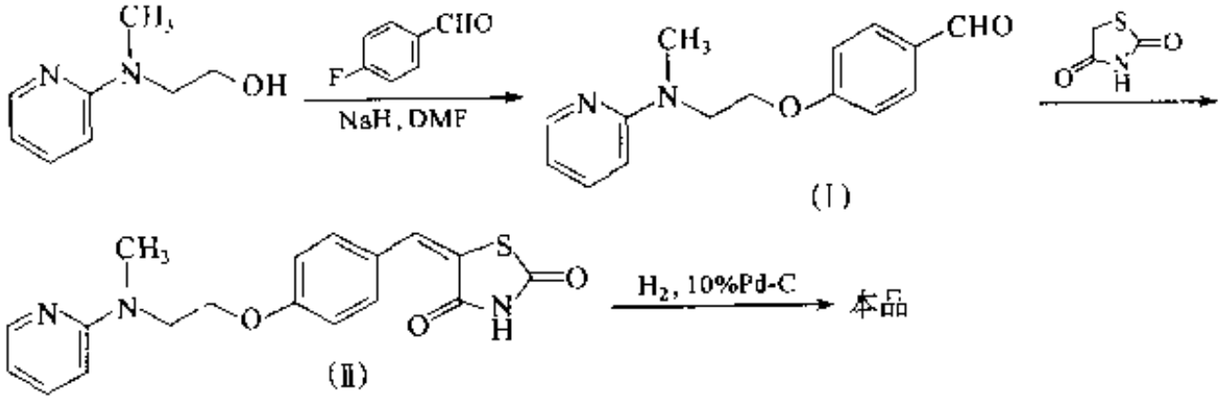
**相对分子质量**　357.42

**性状**　从甲醇中结晶，熔点 153～155℃。

**制法**　8.9g 2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙醇溶于 60ml 二甲基甲酰胺，在氮气保护下，分批加入 0.7g 60%的氢化钠。当剧烈的反应减慢后，加入 2.9g 4-氟苯甲醛，在 80℃加热 16h。冷却，加入 400ml 水。用 3×250ml 乙醚萃取，萃取液合并，用 2×100ml 食盐水洗，干燥，过滤，浓缩至干，得到化合物（Ⅰ）。

3.2g 化合物(Ⅰ)和 1.1g 2,4-噻唑啉二酮溶于 100ml 甲苯，加入催化量的哌啶乙酸盐，回流 2h。冷却，过滤，得到化合物（Ⅱ），熔点 177～190℃。

化合物（Ⅱ）溶于二氧六环，在 10% Pd-C 催化下，在室温和常压下氢化至氢气吸收停止。过滤，减压浓缩至干。剩余物用甲醇重结晶，得罗格利酮，熔点 153～155℃。




**用途**　噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂。适用于非胰岛素依赖型（Ⅱ型）糖尿病的治疗。

**生产厂家**　英国 SmithKline Beecham 公司开发，美国 Bristol-Myers Squibb 公司于 1999 年 9 月在美国首次上市。

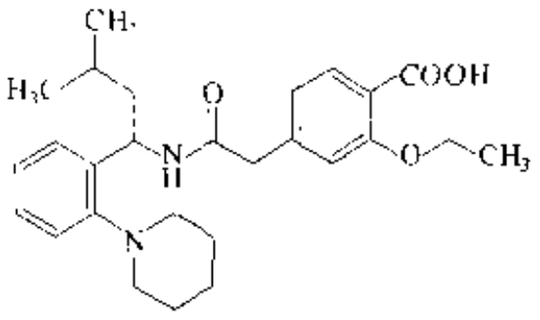
**参考资料**　[1] Hindley R M. Substituted thiazolidinedione derivatives. EP 306228, 1989-03-08; [2] Hindley R M and Woroniecki S R. Process for the preparation of pharmaceutically active thiazolidine compounds by a yeast reductase. US 5726055, 1998-03-10

## 14515　瑞格列奈　Repaglinide　[135062-02-1]

**其它名称**　学名：(S)-2-乙氧基-4-[2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酸；(S)-2-Ethoxy-4-[2-[[3-methyl-1-[2-(1-piperidinyl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl]benzoic acid

别名：瑞哌格列尼；AG-EE-623 ZW；Novonorm；Prandin

**结构式**

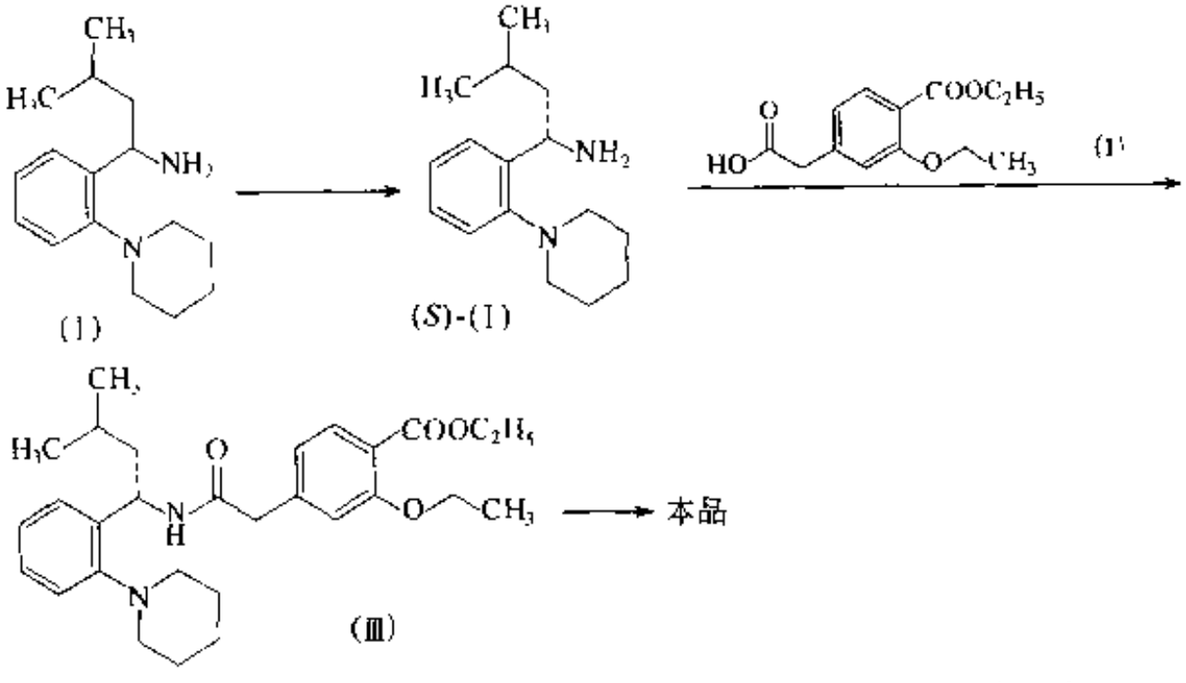


**分子式**　$C_{27}H_{36}N_2O_4$

**相对分子质量**　452.59

**性状**　白色结晶性粉末，无臭。从乙醇-水（2:1）结晶，熔点 126～128℃。从中性水中结晶，熔点 130～131℃。$[\alpha]_D^{20}$ + 6.97°（$C$ = 0.975，甲醇）；$[\alpha]_D^{20}$ + 7.45°（$C$ = 1.06，甲醇）。急性毒性 $LD_{50}$ 大鼠（g/kg）：>1 口服。

**制法**　把化合物（Ⅰ）转化为其 *N*-乙酰基衍生物后，再通过和 L-谷氨酸成盐拆分得到（S）型的旋光异构体，再和化合物（Ⅱ）反应形成酰胺（Ⅲ），再水解得到产物。




**用途**　抗糖尿病药物。非磺酰脲类口服降血糖药，用于治疗Ⅱ型糖尿病。

**生产厂家**　丹麦 Thomae 开发，或 Novo Nordisk 公司开发，1998 年在美国上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8304; [2] Grell W, Greischel A, Zahn G, et al. (*S*)(+)-2-Ethoxy-4-[*N*-[1-(2-piperidinophenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoic acid. PCT Int Pat Appl WO 9300337, 1993-01-07; [3] Salman M, Babu S J, Ray P, et al. Synthesis of 3-ethoxy-4-ethoxycarbonyl phenyl acetic acid, a key acid synthon of repaglinide. WO 0135900, 2001-05-25

# 第十五章　其 它 药 物

其它药物包括皮肤用药、解毒药、诊断用药及其它药物。

## 第一节　皮 肤 用 药

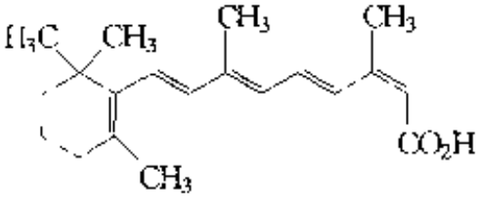
包括各种皮肤病，如皮脂溢、白癜风、牛皮癣等的治疗用药以及皮肤保养用药等。

### 15102　异维 A 酸　Isotretinoin　[4759-48-2]

**其它名称**　学名：(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环已烯-1-基)-2,4,6,8-壬四烯酸;(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic acid

别名：异维甲酸；保肤灵；异曲替酯；13-顺式维 A 酸；泰尔丝；13-*cis*-Retinoic acid；Roaccutane；Ro-4-3780；Accutane；*Isotrex*

**结构式**

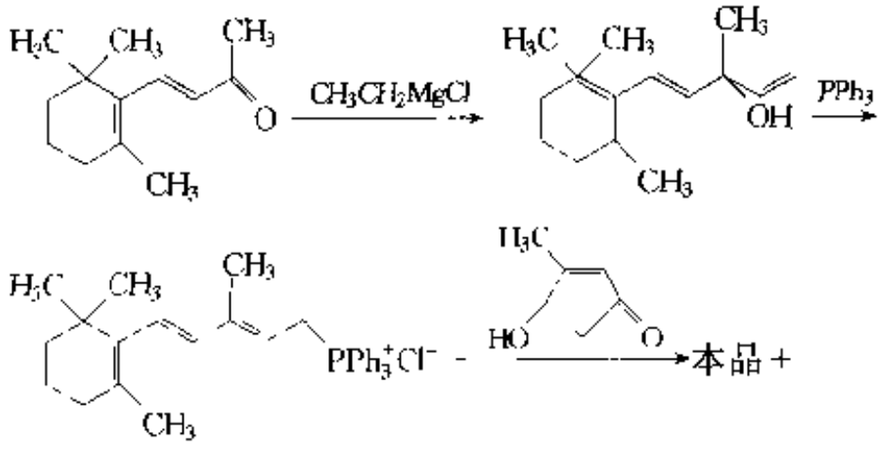


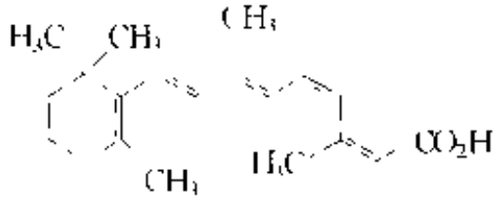
**分子式**　$C_{20}H_{28}O_2$

**相对分子质量**　300.44

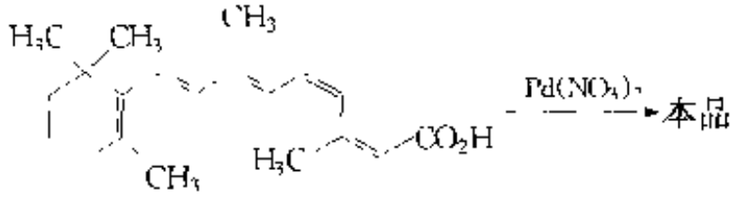
**性状**　从异丙醇得到橙红色片状结晶，熔点 174～175℃。UV 最大吸收：354nm (ε39800)。急性毒性 $LD_{50}$(20 天) 小鼠，大鼠(mg/kg)：904，901 腹腔注射；3389，>4000 口服。

**制法**　β-紫罗兰酮和乙基氯化镁反应后，再和三苯膦反应形成三苯基鏻盐，然后和环戊烯酮衍生物反应，生成异维 A 酸及其 8*Z* 异构体。





其8Z异构体分离后，经硝酸钯作用异构化为异维A酸。




**用途** 为维生素A类药物，有强而快抑制皮肤腺细胞的增生和分化过程的功能，对严重节状囊性痤疮有高效。本品肠胃吸收较好，而局部用药无效。用于其它药物治疗无效的严重痤疮、囊肿性痤疮、聚合性痤疮，对酒渣鼻、鱼鳞病、毛囊角化症及毛发红糠疹等皮肤疾患也有一定的效果。

**生产厂家** 罗氏药厂开发，1982年9月在美国首次上市。

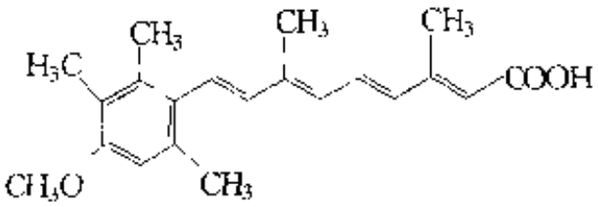
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8333; [2] Lucci R. Preparation of 13-*cis* retinoic acid. US 4556518, 1985-12-03

## 15103 阿维A Acitretin [55079-83-9]

**其它名称** 学名：全反式-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酸;(all-*E*)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid

别名：阿曲汀；艾维甲酸；Etretin；Ro-10-1670；Neotigason；Soriatane

**结构式**

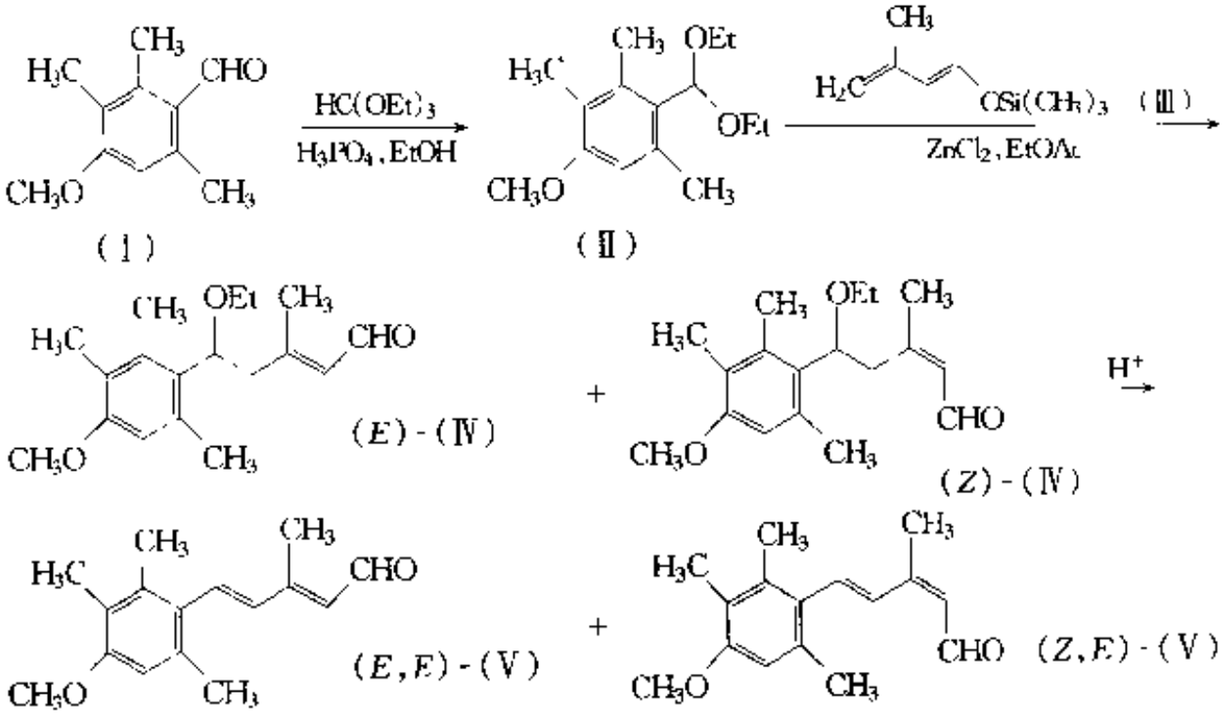


**分子式** $C_{21}H_{26}O_3$

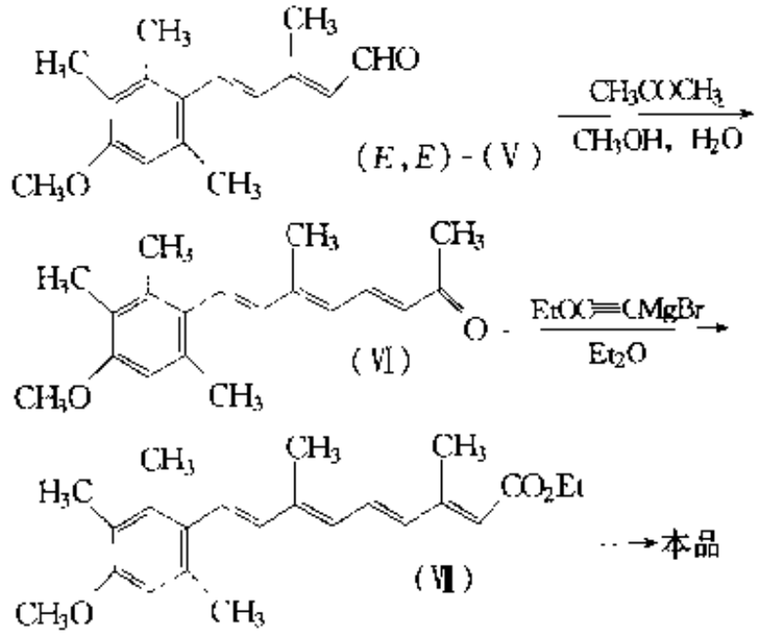
**相对分子质量** 326.44

**性状** 从己烷中结晶，熔点228～230℃。急性毒性$LD_{50}$小鼠腹腔注射（mg/kg）：>4000（1天），700（10天），700（20天）。

**制法** 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯甲醛（Ⅰ）和原甲酸乙酯，在含磷酸的乙醇中反应，得到化合物（Ⅱ），收率84%。然后和（Ⅲ）在含二氯化锌的乙酸乙酯中反应，得到6:4的(*E*)-(Ⅳ)和(*Z*)-(Ⅳ)，合计收率83%。酸消除得到27%的(*E*,*E*)-(Ⅴ)和21%的(*Z*,*E*)-(Ⅴ)。




(*E*,*E*)-(Ⅴ)和丙酮在甲醇水溶液中反应，得到25%的化合物（Ⅵ）。和乙氧基乙炔溴化镁格氏试剂在乙醚中反应，得到化合物（Ⅶ）、收率48%。最后水解，得到91%的产物。




**用途**　单芳基类维生素A酸。用于治疗牛皮癣及其它角化不良的皮肤病。

**生产厂家**　瑞士Roche公司开发，1989年上市。

**参考资料**　Merck Index 12th: 114

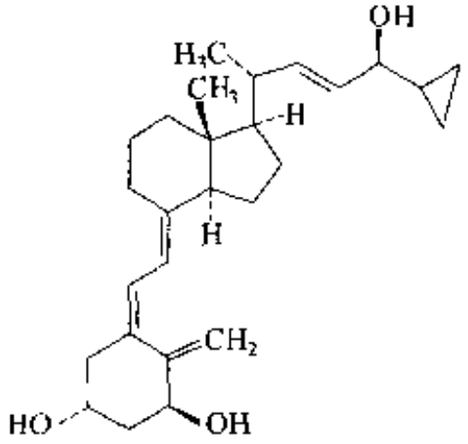
## 15104　卡泊三醇　Calcipotriol　[112965-21-6]

**其它名称**　学名：(1α,3β,5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-环丙基-9,10-闭联胆甾-5,7,10(19),22-四烯-1,3,24-三醇；(1α,3β,5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-Cyclopropyl-9,10-seco-

chola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol

别名：钙泊三醇；Calcipotriene；MC-903；Daivonex；Dovonex

**结构式**




**分子式**　$C_{27}H_{40}O_3$

**相对分子质量**　412.61

**性状**　从甲酸甲酯中结晶，熔点 166～168℃。UV 最大吸收（96% 乙醇）：264nm（ε17200）

**制法**　以维生素 $D_2$（Ⅰ）为原料。

维生素 $D_2$（12.5g，31.5mmol）溶于 50ml 液体二氧化硫，搅拌回流 30min。蒸出二氧化硫，残液真空干燥，然后溶于 100ml 二甲基甲酰胺，再加入咪唑（4.5g，66mmol）和叔丁基二甲基氯化硅（5.0g，33mmol），在 20℃搅拌 90min。将反应液在 500ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间进行分配。分取有机层，用水和盐水洗，干燥，浓缩。残液层析分离（用 30% 乙醚的石油醚溶液洗脱），得 9.4g 化合物（Ⅱa），收率 52%，熔点 117～118℃（分解）；和 7.7g 化合物（Ⅱb），收率 42%，熔点 121～122℃（分解）。

化合物（Ⅱa）或（Ⅱb）或它们的混合物（16.4g，28.5mmol）悬浮于 250ml 96% 乙醇中，加入 20g 碳酸氢钠，回流 90min。冷却，减压部分浓缩，剩余液在乙酸乙酯和水之间进行分配。分取有机层，用水和盐水洗，干燥，浓缩。残液溶于含 *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物单水合物（16g，119mmol）的 160ml 二氯甲烷溶液。过滤，在回流下往滤液中快速加入二氧化硒（3.0g，27mmol）在 160ml 甲醇的溶液。加毕再回流 50min。冷却，用二氯甲烷稀释后，用水和盐水洗，干燥，浓缩。残液溶于 80ml 二甲基甲酰胺，加入咪唑（4.3g，63mmol）和叔丁基二甲基氯化硅（5.1g，34mmol），在 20℃搅拌 90min。将反应液在 450ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间进行分配。分取乙酸乙酯层，用水和盐水洗，干燥，浓缩，得结晶性固体。将该固体经硅胶分离（1% 乙醚的石油醚溶液洗脱），然后用乙醚-乙醇重结晶，得 5.7g 化合物（Ⅲ），熔点 113～114℃。

化合物（Ⅲ）（4.0g，6.2mmol）溶于 10ml 乙醚和 50ml 液体二氧化硫，搅拌 30min。蒸出二氧化硫和乙醚，残液减压干燥，再经层析分离（20% 乙醚的石油醚溶液洗脱），得化合物（Ⅳa），熔点 107～109℃（分解）；和化合物（Ⅳb）。

化合物（Ⅳa）（4.4g，6.2mmol）溶于 120ml 二氯甲烷和 40ml 甲醇，在 -65℃通入 $O_3$ 至原料完全反应，约需 40min。通入氮气鼓泡，再加入三苯膦（2.5g，9.5mmol），缓慢升温至 0℃，加二氯甲烷稀释，依次用 5% 碳酸氢钠溶液、水和盐水洗，干燥，浓缩。残液层析分离（30% 乙醚的石油醚溶液洗脱），得 3.2g 化合物（Ⅴa），收率 81%，熔点 122～124℃（分解）；并同时得化合物（Ⅴb）。

化合物（Ⅴ）（14.3g，22mmol）悬浮于 300ml 乙醇中，加入 14g 碳酸氢钠，回流 90min。冷却，减压部分浓缩。剩余液在 350ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间进行分配。分取有机层，用水和盐水洗，干燥，浓缩，得 12.6g 结晶性产物，其中含 90% 化合物（Ⅵa）和 5% 化合物（Ⅵb），直接用于下步反应。

上述化合物（Ⅵa）和（Ⅵb）的混合物（10.5g）和磷化物（Ⅸ）（15g，44mmol）溶于 60ml 二甲亚砜，在 105℃反应 4h。冷却，在 250ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间进行分配。分取乙酸乙酯层，用水和盐水洗，干燥，减压浓缩。残液层析提纯（10% 乙醚的石油醚溶液洗脱），再用乙醚-甲醇重结晶得 7.51g 化合物（Ⅶ），收率 63%［以化合物（Ⅴ）计］，熔点 123～124℃。

化合物（Ⅶ）（4.31g，6.74mmol）溶于 8ml 四氢呋喃，在冰浴冷却和搅拌下，加入 18ml 0.4mol/L $CeCl_3 \cdot 6H_2O$ 的甲醇溶液，再加入 9ml 甲醇。在 5min 中，分批加入 0.50g 硼氢化钠。加毕，再搅拌 10min。在 250ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间进行分配。分取有机层，用 100ml 水洗，干燥，减压浓缩。残液层析分离，得 1.42g 化合物（Ⅷ），收率 33%，熔点 122～123℃。

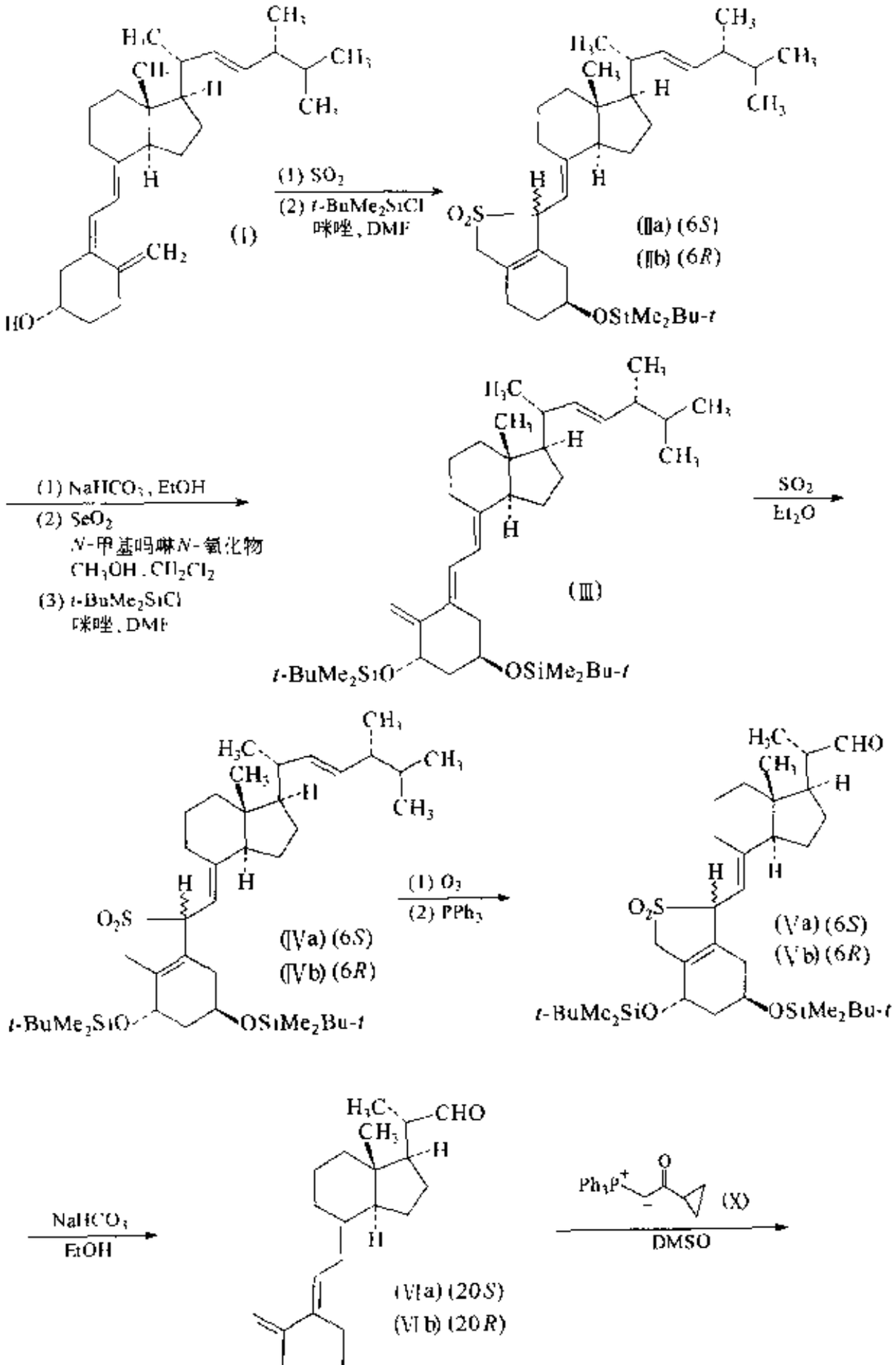
化合物（Ⅷ）（1.13g，1.76mmol）、170mg 蒽和 1 滴三乙胺溶于 75ml 甲苯，用高压紫外灯在 20℃照射 60min。过滤，减压浓缩。残液层析提纯（15% 乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱），得 1.04g 化合物（Ⅸ），收率 92%。

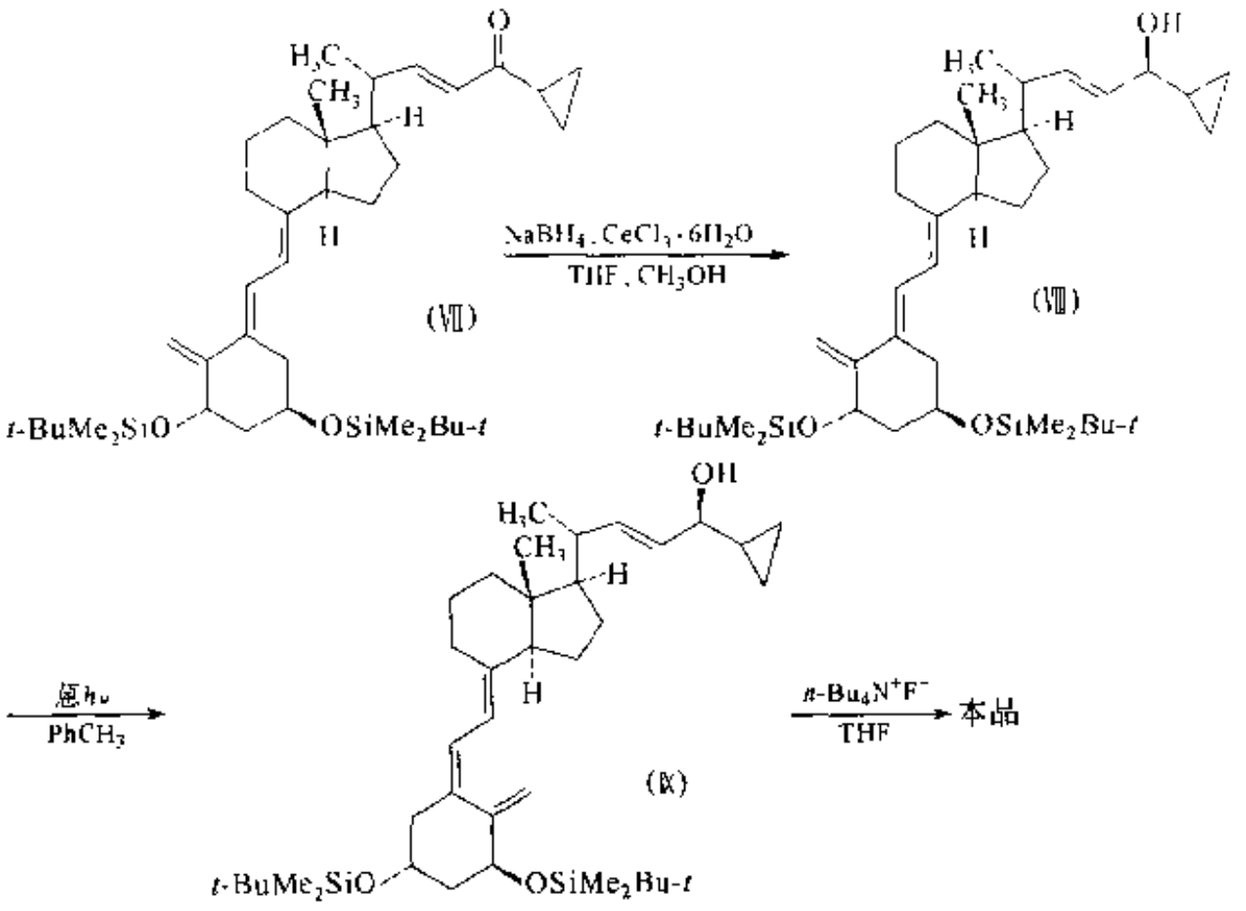
化合物（Ⅸ）（1.03g，1.61mmol）和四丁基氟化铵（2.1g，6.7mmol）溶于 40ml 四氢呋喃，在 60℃反应 50min。冷却，在 150ml 乙酸乙酯和 100ml 2% 碳酸氢钠溶液之间进行分配。分取有机层，用水和盐水洗，干燥，浓缩。残物经硅胶柱层析提纯（乙酸乙酯洗脱），得 483mg 卡泊三醇，收率 73%，熔点 166～168℃。

**用途** 用于牛皮癣。

**生产厂家** 丹麦 Leo Denmark 公司开发，1991 年上市。

**参考资料** [1] Merck Index 12th: 1679; [2] Calverley M F and Binderup E T. Novel vitamin D analogues. US 4866048, 1989-09-12


(Ⅰ)
(1) $SO_2$
(2) $t$-$BuMe_2SiCl$
咪唑，DMF
(Ⅱa) (6$S$)
(Ⅱb) (6$R$)
(1) $NaHCO_3$，EtOH
(2) $SeO_2$
$N$-甲基吗啉$N$-氧化物
$CH_3OH$，$CH_2Cl_2$
(3) $t$-$BuMe_2SiCl$
咪唑，DMF
(Ⅲ)
$SO_2$
$Et_2O$
(Ⅳa) (6$S$)
(Ⅳb) (6$R$)
(1) $O_3$
(2) $PPh_3$
(Va) (6$S$)
(Vb) (6$R$)
$NaHCO_3$
EtOH
(Via) (20$S$)
(Vib) (20$R$)
(X)
DMSO

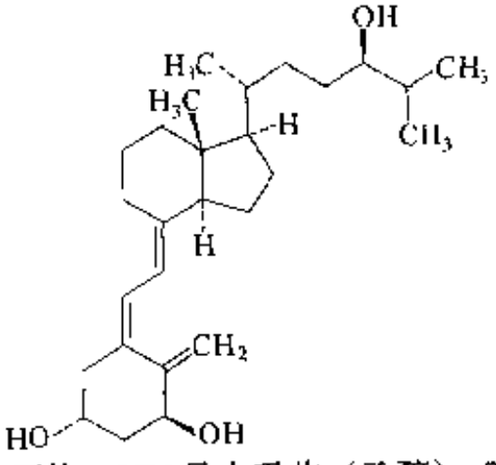



## 15105　他卡西醇　Tacalcitol　[57333-96-7]

**其它名称**　学名：(1α,3β-5Z,7E,24R)-9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯-1,3,24-三醇；(1α,3β-5Z,7E,24R)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-trol

别名：坦卡三醇；1α,24(R)-Dihydroxycholecalciferol；1α,24R-Dihydroxyvitamin $D_3$；TV-02；Bonalfa

**结构式**



**分子式**　$C_{27}H_{44}O_3$

**相对分子质量**　416.64

**性状**　白色固体。UV最大吸收（乙醇）：265nm。

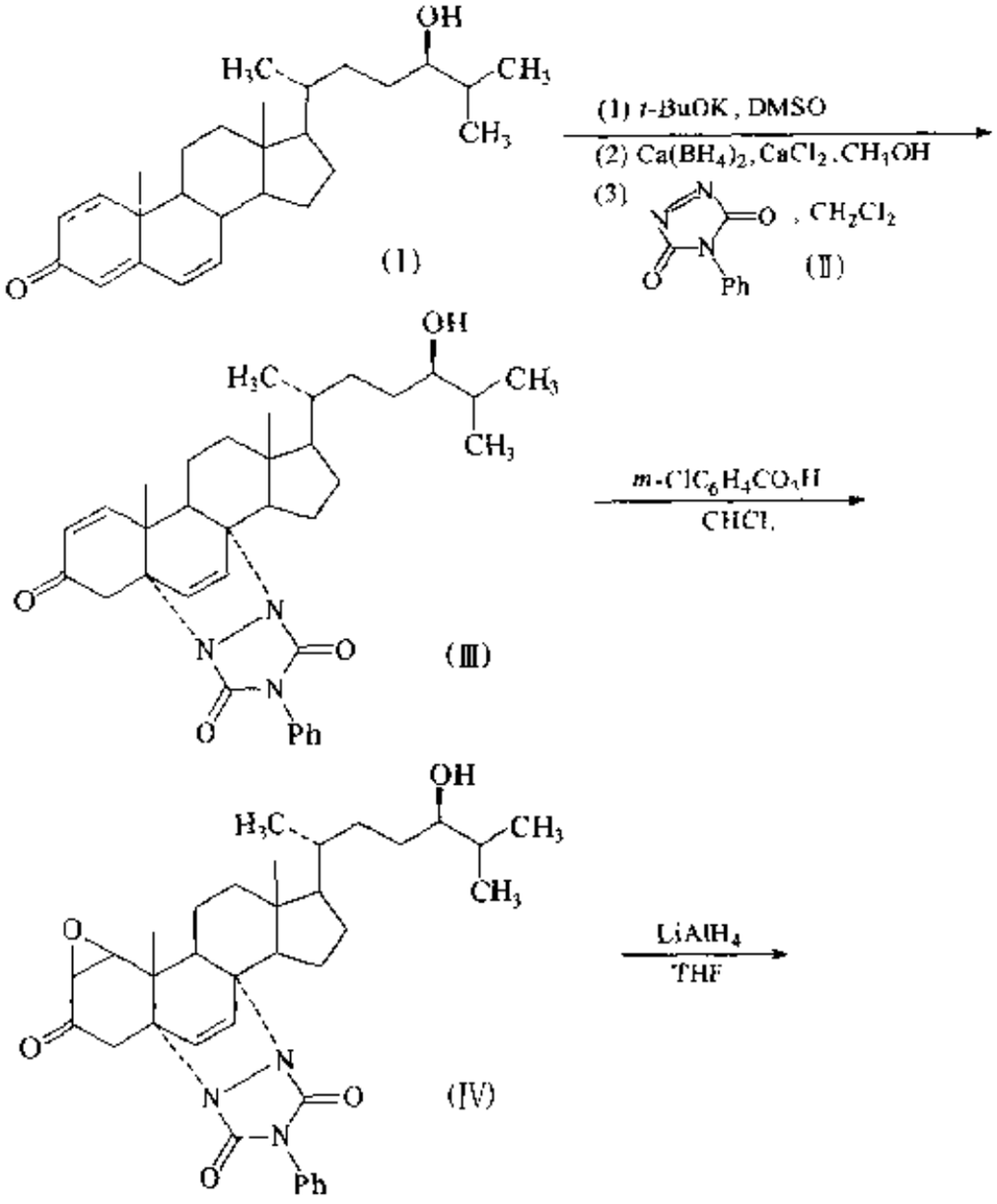
**制法**　889.5mg化合物（Ⅰ）溶于30ml二甲亚砜，加入叔丁醇钾（从0.5g钾制得），在氩气下于20℃反应30min。倾入冰水，用乙醚提取。提取液用水洗，干燥，浓缩。残物溶于乙醚，在-10℃或以下，将其滴到硼氢化钙和氯化钙在甲醇

的溶液中，再在－10℃搅拌1h。用乙酸水溶液破坏过量的硼氢化钙，然后浓缩，再用二氯甲烷提取。提取液水洗，干燥，浓缩。残物溶于二氯甲烷，分小批量加入化合物（Ⅱ）。加毕，在室温搅拌1h。蒸出溶剂，残物经硅胶层析，以1%甲醇的氯仿溶液洗脱，得400.35mg化合物（Ⅲ）。

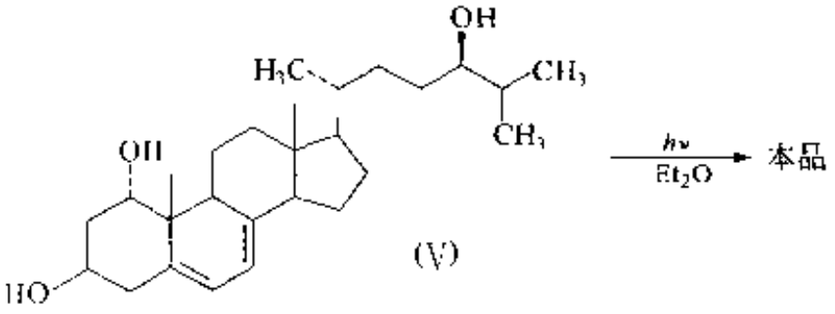
400.35mg化合物（Ⅲ）溶于氯仿，加入间氯过苯甲酸，在25℃搅拌40h。反应液用碳酸钾水溶液和水洗，干燥，浓缩。残物经硅胶层析，以1%甲醇的氯仿溶液洗脱，得170.6mg化合物（Ⅳ）。

83.0mg化合物(Ⅳ)溶于干燥四氢呋喃,小批量加入氢化铝锂,温和回流1h。加入硫酸钠以破坏过量的氢化铝锂。分出有机层,干燥,浓缩。残物经Sephadex LH-20层析提纯,以氯仿-己烷(65:35体积比)洗脱,得到21.3mg化合物(Ⅴ)。

21.3mg化合物（Ⅴ）溶于乙醚，以400W高压汞灯照射，在照射中通过通入氩气来搅拌。浓缩，残物经Sephadex LH-20层析，以氯仿-己烷（65∶35体积



比）洗脱，得3.64mg产物。




(V)

**用途**　抗牛皮癣、角化症药。用于牛皮癣、鱼鳞癣、掌跖脓疱症及角化症等。

**生产厂家**　日本帝人株式会社开发，1993年10月上市。

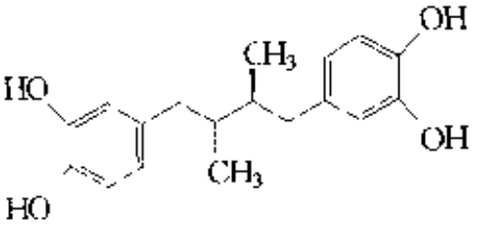
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 9197; [2] Ochi K, Matsunaga I, Nagano H, Fukushima M, Shindo M, Kaneko C, Ishikawa M and Deluca H F. Synthetic studies of Vitamin $D_3$ analogues from bile acids. Part 3. Syntheses of 1α,25-, 1α.24R-, and 1α,24S -dihydroxycholecalciferols from lithocholic acid and their biological activities. JCS Perkin Trans I, 1979, 165～169; [3] Takeshita T, Hashimoto Y, Kawashima H, et al. Novel 1α,24 -dihydroxycholecalciferol compositions, novel precursors thereof, and proceses for preparing them. US 4022891, 1977-05-10

## 15106　马索罗酚　Masoprocol　[27686-84-6]

**其它名称**　学名：内消旋-4,4′-(2,3-二甲基亚丁基)二邻苯二酚；*meso*-4,4′-(2,3-Dimethyltetramethylene)dipyrocatechol

别名：马索罗考；Nordihydroguaiaretic acid; NDGA; CHX－100; Actinex

**结构式**




**分子式**　$C_{18}H_{22}O_4$

**相对分子质量**　302.37

**性状**　从乙酸中结晶，熔点185～186℃。UV最大吸收（甲醇）：283，218nm（ε6660，13400）。溶于乙醇、甲醇、乙醚或浓硫酸，微溶于热水或氯仿，不溶于石油醚、苯、甲苯或稀盐酸。溶于稀碱液，并成红色。

**制法**　化合物（Ⅰ）（77.6g，0.40mol）溶于300ml氯仿，在搅拌下快速加入溴（65.4g，0.408mol）在100ml氯仿的溶液。反应结束后，再回流10min。减压蒸出溶剂，残物用200ml甲醇重结晶，得101.9g溴化物（Ⅱ），收率93.2%。

化合物（Ⅱ）和铜粉在二甲苯中回流，可得化合物（Ⅲ），收率28%。

24mg化合物（Ⅲ）和5ml 10%氯化氢的乙醇溶液，一起回流15min。冷却，

**生产厂家** 瑞士 Roche 药厂于 1987 年首次上市。

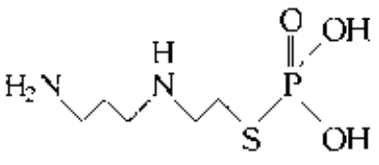
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4169; [2] 彭宸云，祁超. 氟马西尼的合成. 中国医药工业杂志，1994，25 (1)：3～4；[3] Gerecke M, Haefely W, Hunkeler W, et al. Imidazodiazepine derivatives. US 4316839, 1982-02-23

## 15207 氨磷汀 Amifostine [20537-88-6]

**其它名称** 学名：S-2-[(3-氨丙基)氨基]乙硫醇二氢磷酸酯；S-2-[(3-Aminopropyl)amino]ethanethiol dihydrogen phosphate ester

别名：依硫磷酸；Ethiofos；Ethiotas；Ethyol；WR-2721；Gammaphos；SAPEP；NSC-296961；YM-08310

**结构式**



**分子式** $C_5H_{15}N_2O_3PS$

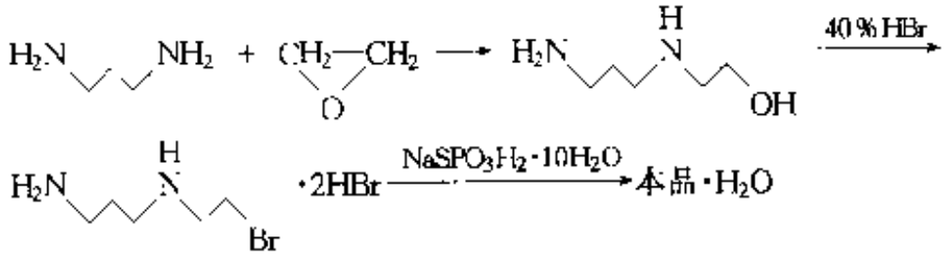
**相对分子质量** 214.23

**性状** 熔点 160～161℃。

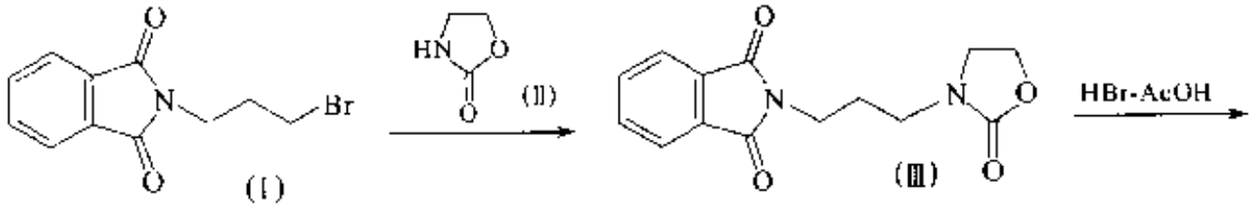
一水合物：[63717-27-1]。从甲醇-乙醚得白色固体，熔点 160～161℃（分解），易溶于水，但不稳定，在酸性水溶液中尤其不稳定，会脱磷酸基。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：700 腹腔注射。

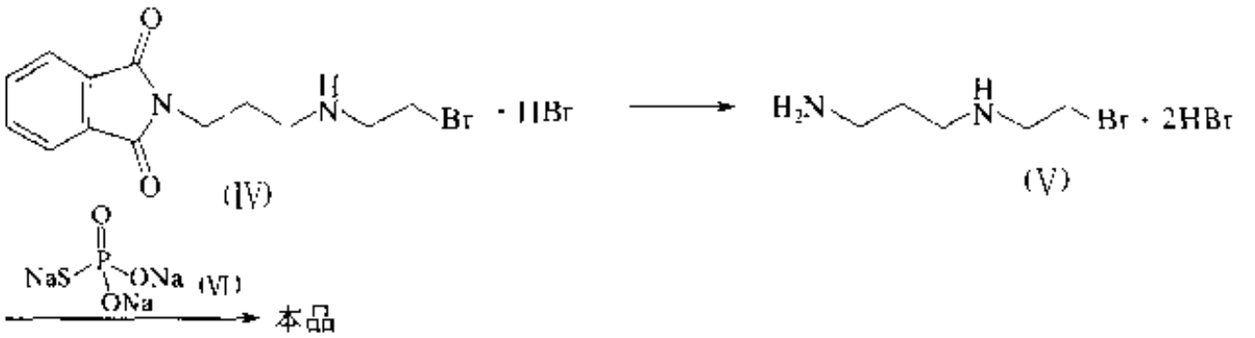
三水合物：[112901-68-5]。溶于水（>9g/100ml）。$pKa_1<2.0$；$pKa_2$ 4.2；$pKa_3$ 9.0；$pKa_4$ 11.7。

**制法** 方法 1：丙二胺和环氧乙烷反应，生成 *N*-羟乙基丙二胺，再和 40% 的氢溴酸作用，生成N-(2-溴乙基)丙二胺的二氢溴酸盐，最后和硫代磷酸钠的 10 水合物反应，得到氨磷汀的一水合物。



方法 2：化合物（Ⅰ）和化合物（Ⅱ）反应，生成物（Ⅲ）以氢溴酸-乙酸作用，转化为化合物（Ⅳ）和化合物（Ⅴ），接着和（Ⅵ）反应，即得氨磷汀。





**用途**　化学治疗细胞保护药和放疗保护剂，在放疗或化疗过程中，在杀伤癌细胞时能够选择性地保护正常组织细胞，使患者能连续接受治疗。用于解除抗癌药的肾毒，预防放疗引起的造血系统、免疫损伤等毒副反应有一定的效果，也用于减少和中性白细胞减少症相关的感染。

**生产厂家**　美国生物科学公司［Bioscience corporation of texas (BIOTX)］开发，1994 年在英国得到批准。

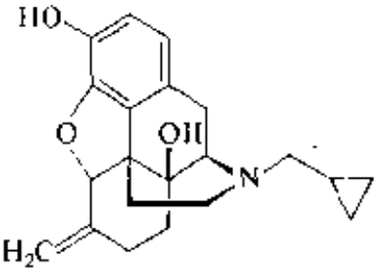
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 424;　[2] Piper J R and Johnston T P. S-ω-(ω-Aminoalkylamino) alkyl dihydrogen phosphorothioates. US 3892824, 1975-07-01

## 15208　纳美芬　Nalmefene　[55096-26-9]

**其它名称**　学名：(5α)-17-(环丙基甲基)-4,5-环氧-6-亚甲基吗啡喃-3,14-二醇；(5α)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol

别名：Nalmetrene；ORF-11676

**结构式**

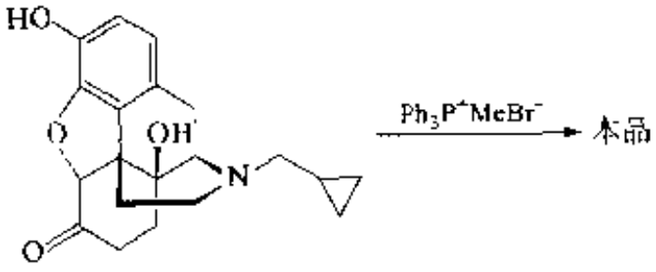


**分子式**　$C_{21}H_{25}NO_3$

**相对分子质量**　339.43

**性状**　从乙酸乙酯结晶，熔点 188～190℃。

**制法**　纳酮（Naltrexone [16590-41-3]）和三苯基甲基溴化鏻进行 Wittig 反应，即得纳美芬。



**用途**　鸦片受体拮抗剂。

**生产厂家**　Ohmeda 公司开发。

**用途**　为作用于中枢的 α-肾上腺受体激动剂。用于鸦片戒断。

**生产厂家**　Britannia 开发，1992 年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：5588；[2] Baganz H. Verfahren zur Herstellung von Aryloxyisoalkyl-$\Delta^2$-midazolinen und deren Saeureadditionsalzen. DE 1935479，1971-01-21

## 第三节　诊 断 用 药

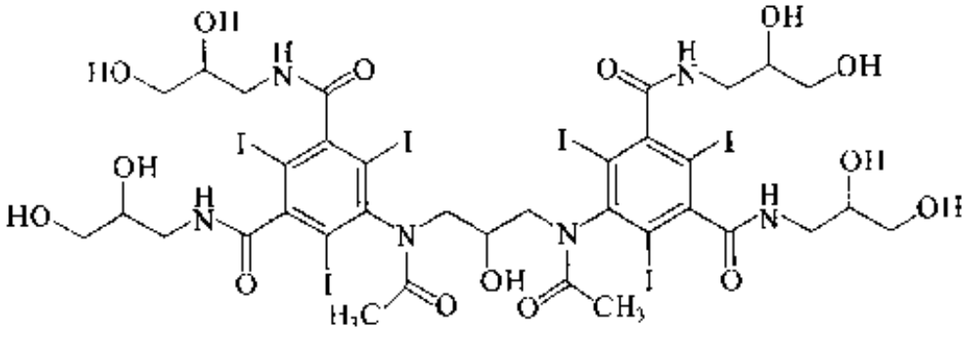
包括在疾病诊断中的各种辅助用药，如各种造影药、肝肾功能诊断药等。

### 15309　碘克沙醇　Iodixanol　[92339-11-2]

**其它名称**　学名：5,5′-[(2-羟基-1,3-丙二基)双(乙酰氨基)]双[*N*,*N*′-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二羧酰胺]；5,5′-[(2-Hydroxy-1,3-propanediyl)bis(acetylimino)]bis[*N*,*N*′-bis(2,3-dihy-droxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide]

别名：2-5410-3A；Acupaque；Visipaque

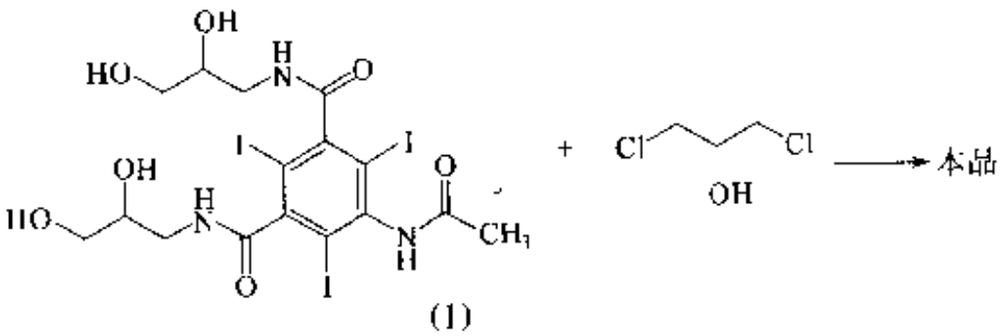
**结构式**



**分子式**　$C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$　　**相对分子质量**　1550.19

**性状**　熔点 240～250℃。溶于水。粘度（37℃）11.1mPa·s；pH 值 7.2～7.6（*C*=320mgI/ml）。50%水溶液（*W*/*V*）：粘度 8.3mPa·s；*n* 1.4128±0.0003；d 1.266±0.003。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（gI/kg）：21 静脉注射。

**制法**　化合物(Ⅰ)和 1,3-二氯-2-丙醇缩合，即得碘克沙醇。

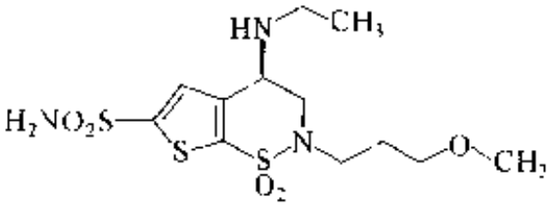


(Ⅰ)

**用途**　非离子型 X-光照影剂。

**生产厂家**　日本第一制药从 Nycomed 转让而来。

**结构式**



**分子式**　$C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$

**相对分子质量**　383.49

**制法**　硫脲(1.287kg,16.93mol)、苄基氯(1.858L,2.044kg,16.14mol)、13.5L 乙醇和 4.5L 水,一起回流 2h。在 20min 中,冷却至 74℃。依次加入 3-乙酰基-2,5-二氯噻吩（3.0kg，15.38mol）和 10L 4mol/L 氢氧化钠水溶液。回流 3h 至反应完全，冷至室温过夜。然后加入 10L 水，搅拌 30min，再加入 3L 5.25%次氯酸钠溶液，再搅拌 30min。过滤收集固体，用 4×2.5L 水和 3×2L 异丙醇洗，室温空气中干燥至恒重，得 4.224kg 化合物（Ⅰ），收率 97%，熔点 86～88℃。

化合物（Ⅰ）（1kg，3.53mol）溶于 20L 乙酸乙酯，在 2～10℃和搅拌下，通入氯气至无化合物（Ⅰ）检出。用大空气流量吹 1h，然后通入氨气，保持温度 5～15℃，反应至中间产物亚磺酰氯完全转化。再用空气吹 1h，加入 5L 水，冷却至 15℃。加入钨酸钠三水合物（583g，1.77mol），再在 5min 中加入 8L 30%双氧水，混合液在 35℃搅拌 2h，再在室温搅拌 16h。加入 5L 水，分出有机层，再加入 5L 水。加入亚硫酸氢钠至无过氧化物检出，分出有机层，先用饱和碳酸氢钠洗至 pH 值 8，再用饱和食盐水洗。干燥，过滤，浓缩，往剩余物中加入叔丁基甲基醚，过滤收集固体，用叔丁基甲基醚洗后，在空气中干燥至恒重，得 597g 化合物（Ⅱ），收率 71%，熔点 178～179℃。

化合物（Ⅱ）（1.087kg，4.55mol）溶于 22L 乙酸乙酯，在冰浴冷却下，加入 90%溴化氢过溴吡啶镓（1.305kg，3.67mol）。在 10min 中加入 544ml 硫酸，使温度升至 5℃。搅拌 1h 至反应完全后，再搅拌 30min。加入 5L 水，搅拌 5min。分出有机层，用 4×5L 饱和食盐水洗至洗液的 pH 值为 3。干燥，过滤，浓缩，往剩余物中加入 2L 二氯甲烷，冷冻 15min。过滤收集固体，室温空气中干燥至恒重，得 1.041kg 化合物（Ⅲ），收率 72%，熔点 147～148℃。

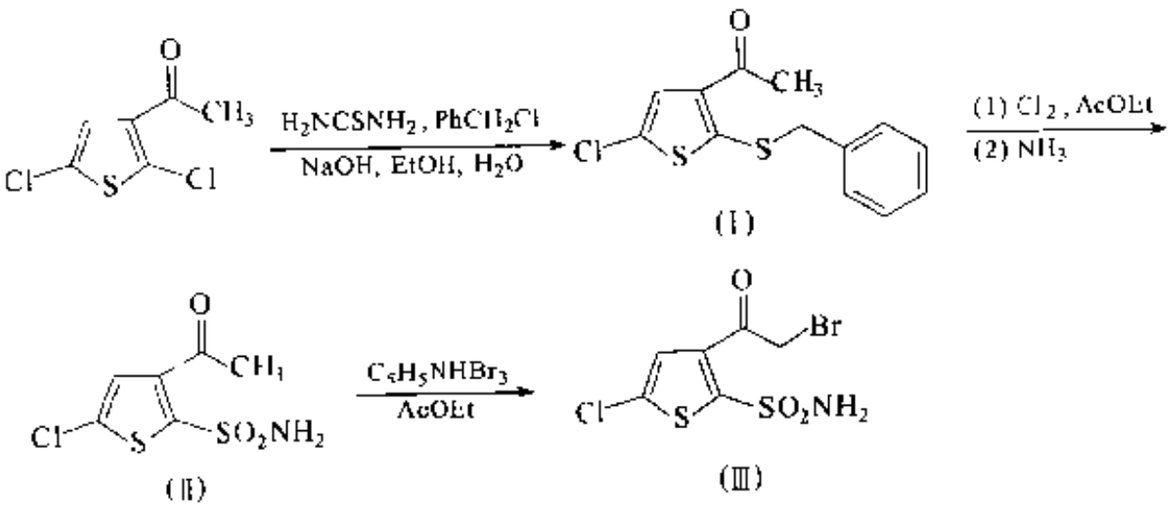
在氮气保护下，往反应瓶中加入化合物（Ⅲ）（4855g，2.68mol）和 12.5L 叔丁基甲基醚，搅拌冷却至－40℃。在 30min 中加入 4.5L 1.2mol/L（＋）-β-氯二异松莰烷基硼的叔丁基甲基醚溶液。在－25～－20℃搅拌 3.5h 至反应完全，升至 0℃，在 10min 中加入 11L 1mol/L 氢氧化钠水溶液，使温度升至 22℃。在室温剧烈搅拌 2h，分出有机层。水层用 3L 叔丁基甲基醚萃取，剩下的水层用浓盐酸酸化至 pH 值 1，再用 2×4L 乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液用 3L 饱和食盐水洗，干燥，过滤，浓缩。加入 2L 甲苯，过滤收集结晶，用 2L 甲苯洗，再用 2L 二氯甲烷洗，在室温空气中干燥至恒重，得 498g 化合物（Ⅳ），收率 77%，熔点 126～127℃。

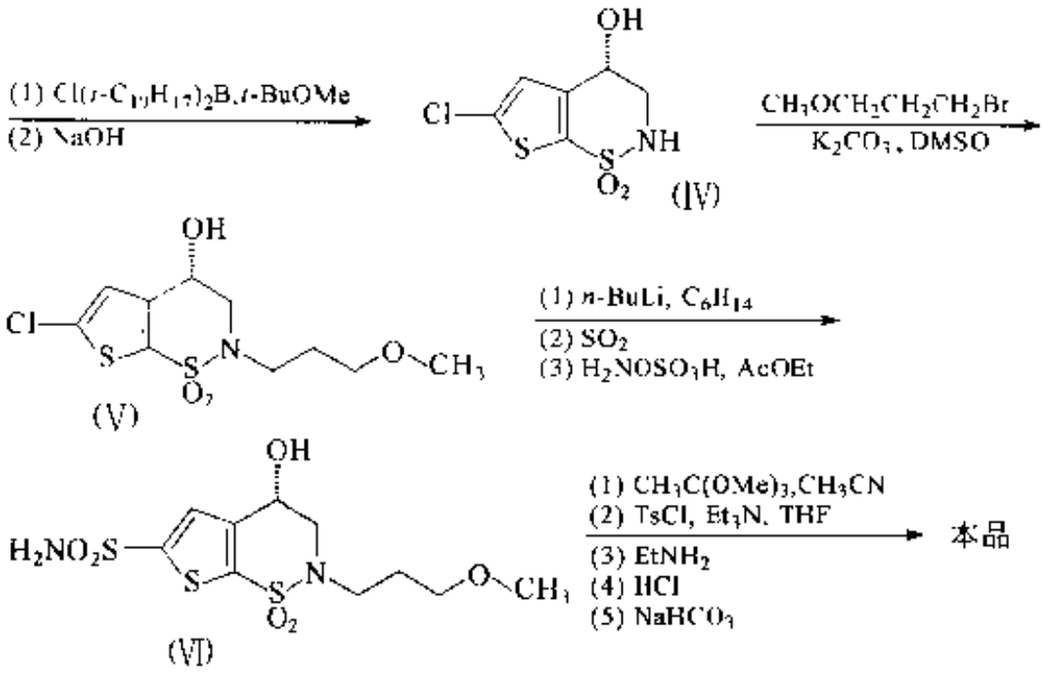
化合物（Ⅳ）　（5350g，1.46mol）、1.75L 二甲亚砜和碳酸钾（605g，

4.38mol）混合，分8份间隔1h加入1-溴-3-甲氧基丙烷（268g，1.75mol）。加毕，反应至完全，约1.5h。在搅拌下，将反应液倾入18L饱和食盐水中，原来的反应器用水和叔丁基甲基醚洗。反应液和洗液合并，用2×4L叔丁基甲基醚萃取，萃取液用2L 1mol/L氢氧化钠水溶液、2L 1:1次氯酸钠/水、2L饱和食盐水洗。过滤，蒸出大部分溶剂后，再减压在50℃浓缩。得427g化合物（Ⅴ），收率94%，为淡黄色油状物。

在氮气保护下，将化合物（Ⅴ）（1.065kg，3.42mol）加入27L干燥四氢呋喃中，冷至-70℃，在2.5h中，滴加3.08L 2.5mol/L正丁基锂的己烷溶液，维持反应液的温度低于-66℃，反应1h后，通入二氧化硫至pH值4。任温度升至室温，放置过夜。浓缩，剩余物溶于5L水。将其加入0℃的乙酸钠三水合物（2.796kg，20.5mol）和羟胺-O-磺酸（1.549kg，13.7mol）溶于6L水的溶液，使温度升至25℃。在室温搅拌15h后，用3×4L乙酸乙酯萃取。萃取液先用饱和碳酸氢钠溶液洗至洗液显碱性，再用饱和食盐水洗。干燥，过滤，浓缩。剩余物加入6L二氯甲烷，再加入5g晶种使结晶。过滤收集结晶，用二氯甲烷洗，在室温空气中干燥至恒重。得748g化合物（Ⅵ），收率61%，111～113℃。

化合物（Ⅵ）（28.5g，0.08mol）、285ml乙腈和23.4ml原乙酸三甲酯混合，回流16h。冷却1h，蒸出溶剂，剩余物溶于150ml干燥四氢呋喃。在氮气保护下，在4℃加入24.5ml三乙胺和30.5g对甲苯磺酰氯，在4～7℃搅拌2h。在30min中滴加70%乙胺（260ml，2.80mol），维持温度低于15℃。加毕，在室温搅拌18.5h。冷至5℃，在1h中滴加280ml浓盐酸，维持温度低于30℃。用2×250ml乙醚萃取，该萃取液再用200ml 1mol/L盐酸萃取。盐酸萃取液用固体碳酸氢钠调至pH值8，冷冻2h。过滤收集结晶，用水洗。滤液中还含有产物，再用乙酸乙酯萃取。将上述得到的结晶溶于该萃取液，可补加乙酸乙酯。干燥，过滤，浓缩。得24.0g产物，收率78%。可用异丙醇重结晶，熔点125～127℃。






**用途**　碳酸酐酶抑制剂，适用于开角型青光眼或其它原因引起的眼内压过高。

**生产厂家**　美国 Alcon 公司开发，1998 年在美国首次上市。

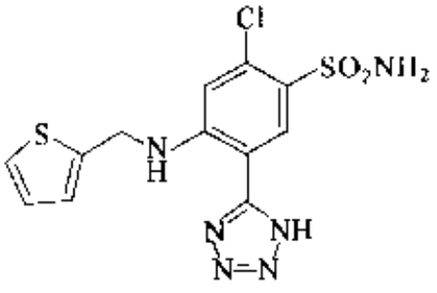
**参考资料**　[1] Dean W D, Zmke P W, Sproull S J, et al. Preparation of carbonic anhydrase inhibitors. US 5344929, 1994-09-06; [2] Dean W D, Sproull S J, Dwason M E, et al. Preparation of carbonic anhydrase inhibitors. EP 617038, 1994-09-28; [3] Hoff R. Synthesis of sulfonamide intermediates. US 5470973, 1995-11-28

## 15406　阿佐塞米　Azosemide　[27589-33-9]

**其它名称**　学名：2-氯-5-(1*H*-四唑-5-基)-4-[(2-噻嗯基甲基)氨基]苯磺酰胺；2-Chloro-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-[(2-thienylmethyl) amino] benzenesulfonamide

别名：Ple-1053；Diart；Diurapid；Luret

**结构式**

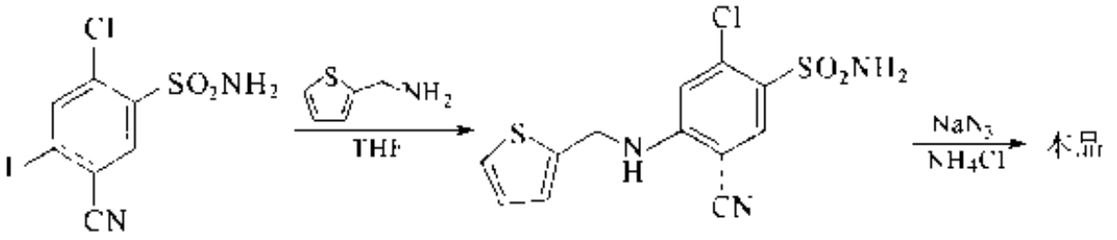


**分子式**　$C_{12}H_{11}ClN_6O_2S_2$

**相对分子质量**　370.84

**性状**　结晶，熔点 220～223℃。

**制法**　4-氯-2-氟-5-氨磺酰基苯腈和噻吩甲基胺在四氢呋喃中反应，得 4-氯-5-氨磺酰基-2-噻吩甲氨基苯腈，熔点 170～174℃。再和叠氮钠在氯化铵溶液中反应，即得阿佐塞米，熔点 218～221℃，收率 37%。




**用途**　利尿药。有抑制盐类再吸收的作用，其降压作用较弱。用于心、肝、肾性浮肿。

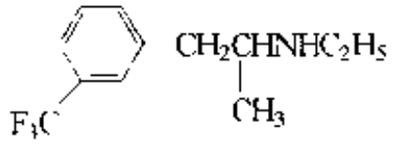
**生产厂家**　日本三和化学研究所开发，1985年上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：953；[2] Popelek A, Lerch A, Stach K, et al. 5-Phenyltetrazole derivatives. US 3665002, 1972-05-23

## 15407　芬氟拉明　Fenfluramine　[458-24-2]

**其它名称**　学名：*N*-乙基-*α*-甲基-3-三氟甲基苯乙胺；*N*-Ethyl-*α*-methyl-3-(trifluoromethyl)benzeneethanamine

别名：氟苯丙胺；Acino；Adipomin；Obedrex；Pesos；Ponderal；Ponderax；Ponderex；Pondimin；Rotondin；Adifax；Glypolix；Isomeride；S-768

**结构式**　


**分子式**　$C_{12}H_{16}F_3N$

**相对分子质量**　231.26

**性状**　沸点108～112℃/1.60kPa。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：144 腹控注射。

D-芬氟拉明（Dexfenfluramine）：　$[\alpha]_D^{25}$ + 9.5°（*C* = 8，乙醇）。急性毒性 $LD_{50}$大鼠（mg/kg）：114.6 口服。

L-芬氟拉明（Levofenfluramine）：[37577-24-5]。$[\alpha]_D^{25}$ - 9.6°（*C* = 8，乙醇）。急性毒性 $LD_{50}$大鼠（mg/kg）：195 口服。

盐酸芬氟拉明（Fenfluramine Hydrochloride）：$C_{12}H_{16}F_3N \cdot HCl$。[404-82-0]。白色结晶性粉末，无臭。易溶于乙醇或氯仿，溶于水，不溶于乙醚。熔点169～173℃。

D-盐酸芬氟拉明：从乙酸乙酯得结晶，熔点160～161℃。

L-盐酸芬氟拉明：[3616-78-2]。从乙酸乙酯得结晶，熔点160～161℃。

**制法**　方法1：在0℃，往三氟甲苯和多聚甲醛的溶液中，加入氯磺酸，搅拌。分出有机层，倾入水中。再分出有机层，收集92～93℃/26.7MPa的馏分，得3-氯甲基三氟甲苯（Ⅰ），收率48.5%。

将（Ⅰ）加到氰化钠的水和乙醇溶液中，反应。蒸出乙醇，水洗，收集144～145℃/53.3MPa的馏分，得3-三氟甲苯苯乙腈（Ⅱ），收率88.4%。

将（Ⅱ）、氢氧化钾、水和乙醇，加热反应。蒸出乙醇，用酸中和，固体重

**用途** 食欲抑制药。通过降低血浆中甘油三酯，提高游离脂肪酸、甘油和酮体水平，达到降低人体中脂肪贮存和合成，促使皮下脂肪分解。

**生产厂家** Servier 公司开发，1990 年上市。江苏徐州第三制药厂。

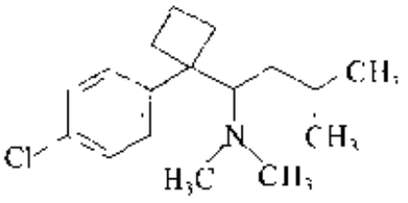
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4015; [2] 纪淑芳，十红，武新滨，李湘平. 芬氟拉明合成路线的探索. 沈阳药学院学报，1994，11 (2)：116～118；[3] 许永男，纪淑芳. 芬氟拉明的新合成方法 沈阳药科大学学报，1995，12 (3)：171～173；[4] 中国药典. 1995 年版二部：625；[5] 药品红外光谱集. 第一卷 (1995)：光谱号 354；[6] 英国药典. 1993 年版：273

## 15408 西布曲明 Sibutramine [106650-56-0]

**其它名称** 学名：1-(4-氯苯基)-*N*,*N*-二甲基-α-(2-甲基丙基)环丁甲胺；1-(4-Chlorophenyl)-*N*,*N*-dimethyl-α-(2-methylpropyl)cyclobutanemethanamine

别名：Meridia；Reductil

**结构式**



**分子式** $C_{17}H_{26}NCl$

**相对分子质量** 279.85

**性状** 土黄色固体，沸点 130～155℃ /130～170Pa，熔点 51～55℃。

盐酸西布曲明 (Sibutramine Hycrochloride)：$C_{17}H_{26}NCl\cdot HCl\cdot H_2O$。无色或白色结晶，熔点 191～192℃。

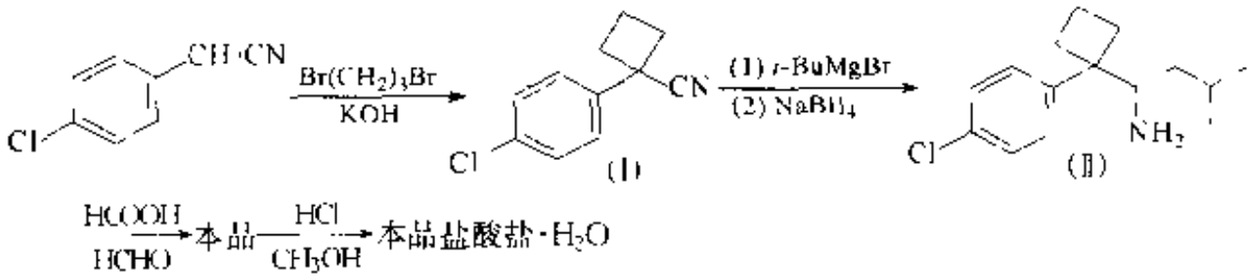
**制法** 对氯苯乙腈、KOH 和乙腈混合，在 25℃ 缓慢滴入 1,3-二溴丙烷。滴毕，继续搅拌 1h 后，加入蒸馏水，再用乙酸乙酯萃取。萃取液经水洗、饱和食盐水洗，干燥。过滤，减压浓缩后蒸馏，收集 160℃ /2.13kPa 的馏分，得化合物 (Ⅰ)，收率 73%～74%。

镁片溶于无水 THF，滴加异丁基溴，然后反应 1h，再缓慢滴加化合物 (Ⅰ) 的无水 THF 溶液，滴毕回流 4h，冷却至室温。将其滴入 $KBH_4$ 的异丙醇溶液中，回流 4h。放冷，加水，用乙酸乙酯萃取。萃取液经水、饱和食盐水洗，干燥，过滤，滤液减压浓缩后蒸馏，收集 170℃ /0.67kPa 的馏分，得化合物 (Ⅱ)，收率 76%～79%。

化合物 (Ⅱ)、甲酸和 1/2 甲醛溶液，在 90～92℃ 搅拌 1h。再加另外 1/2 甲醛溶液，继续反应 1h。冷至室温，搅拌下缓慢倾入氢氧化钠的碎冰液中，然后用乙醚萃取。萃取液用饱和食盐水、水洗，干燥。过滤，滤液浓缩得土黄色的西布曲明，收率 94%。分析样品可用乙醚重结晶，熔点 52～53℃。

西布曲明溶于甲醇，加入浓盐酸，在 50～60℃ 反应 10min。减压回收甲醇至少量结晶析出，加入水，搅拌，冰浴冷却。过滤，洗涤，得盐酸西布曲明粗品，

用甲醇-水重结晶，得白色结晶的盐酸西布曲明，熔点194℃，收率83%。




**用途**　5-HT重摄取抑制剂，用于肥胖症的治疗。

**生产厂家**　德国克洛尔（Knoll）公司开发，于1998年4月首次在美国上市。

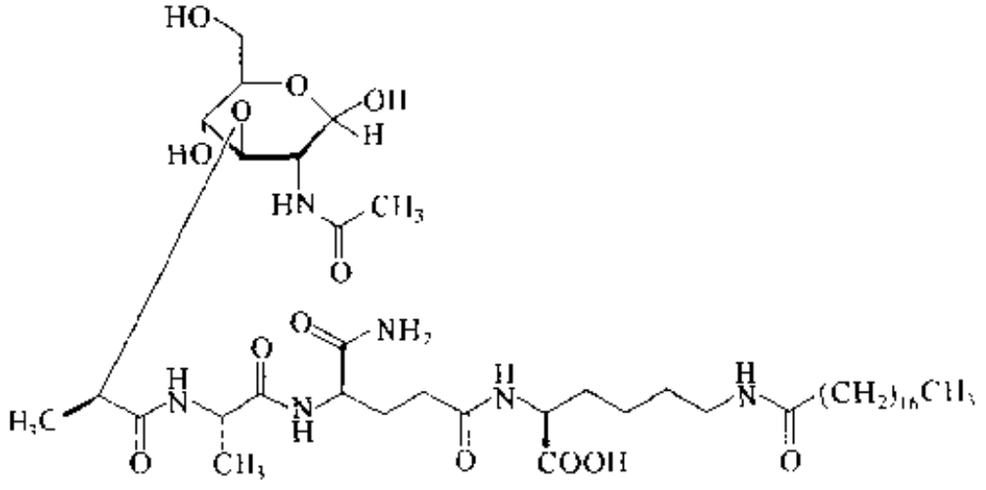
**参考资料**　[1]张磊，谢立华，熊飞，杨萍. 盐酸西布曲明的合成. 中国医药工业杂志，2001，32（1）：1-2；[2]沈敬山，李剑峰，毛海舫，褚汝运. 盐酸西布曲明的合成. 中国医药工业杂志，2001，32（8）：337-338；[3] Jeffery J E, Kerrigan F, Miller T K, et al. Synthesis of sibutramine, a novel cyclobutylalkylamine useful in the treatment of obesity, and its major human metabolites. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996, (21): 2583-2589; [4] Kozlik A, Wilmshurst E C and Jeffery J E. Therapeutic agents. GB 2098602, 1982-11-24

## 15409　罗莫肽　Romurtide　[78113-36-7]

**其它名称**　学名：$N^2$-[$N^2$-[$N$-($N$-乙酰基胞壁酰基)-L-丙氨酰基]-D-α-谷酰氨基]-$N^6$-(1-氧十八烷基)-L-赖氨酸；$N^2$-[$N^2$-[$N$-($N$-Acetylmuramoyl)-L-alanyl]-D-α-glutaminyl]-$N^6$-(1-oxooctadecyl)-L-lysine

别名：罗莫泰德；MDP-Lys（L18）；Muroctasin；DJ-7041；Nopia

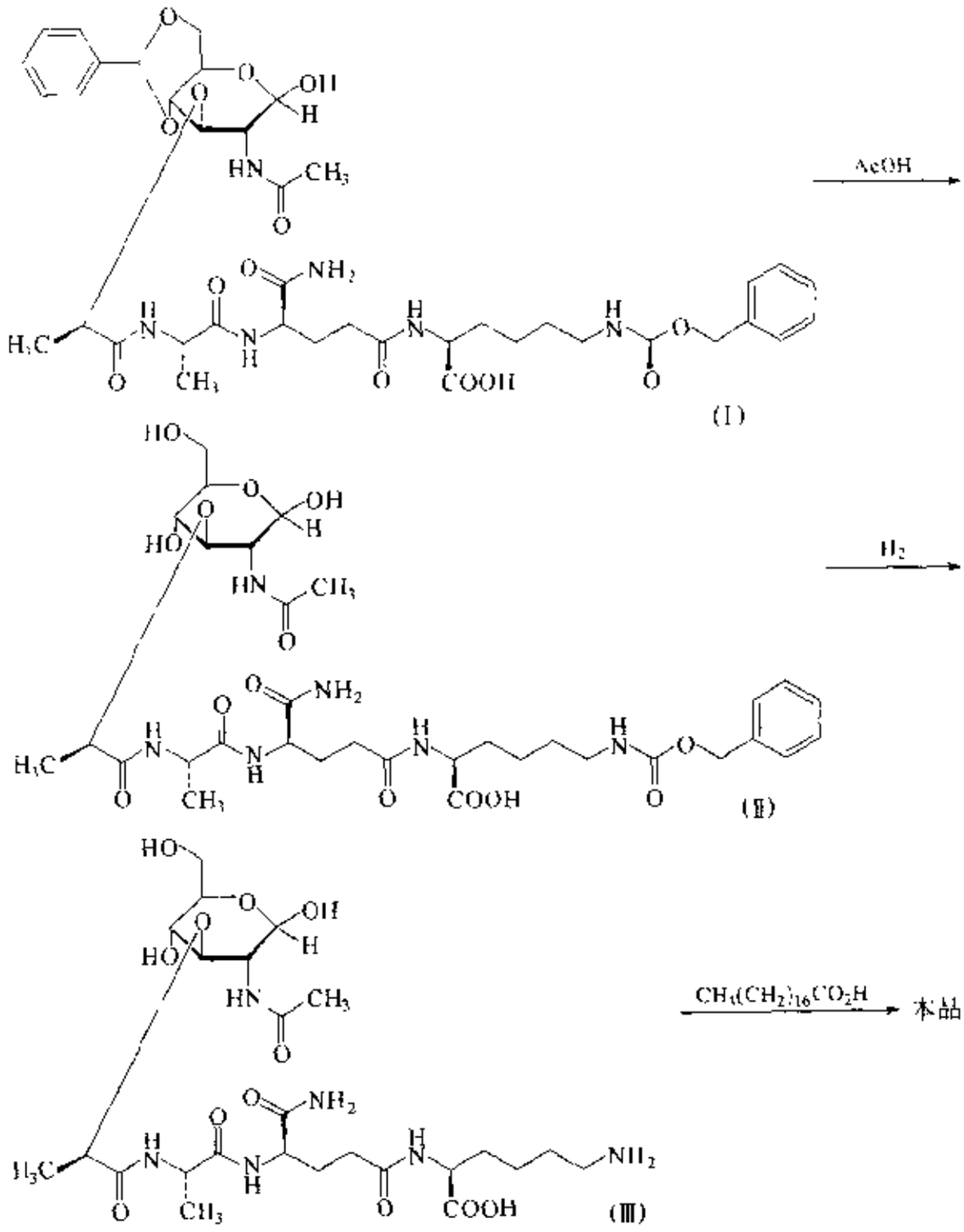
**结构式**




**分子式**　$C_{43}H_{78}N_6O_{13}$　　**相对分子质量**　887.12

**性状**　白色粉末，无臭无味。熔点176-178℃。$[\alpha]_D^{20}$ +24.9°（C-1，甲醇）。pKa 5.70。20℃时的溶解度：二甲基甲酰胺1g/72ml；甲醇1g/190ml；乙醇1g/330ml。几不溶于丙酮、乙腈、氯仿或水。急性毒性 $LD_{50}$ 雄、雌小鼠，雄、雌大鼠，狗（mg/kg）：436，625，761，801，>200 皮下注射。

**制法**　化合物（Ⅰ）用60%的乙酸进行水解，脱去保护基得化合物（Ⅱ），再氢化得到化合物（Ⅲ），最后和十八烷酸的活性酯进行N-酰化反应，得到罗莫肽。




**用途**　抗白细胞减少药。适用于放疗引起的白细胞减少症。

**生产厂家**　日本 Daiichi Pharm. Co., Ltd. 开发，1991年上市。

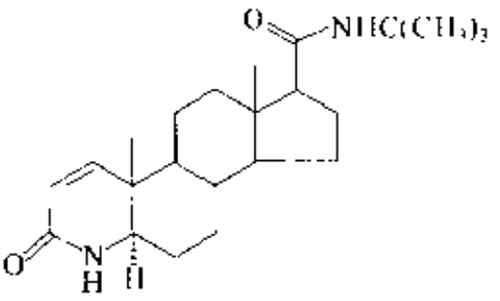
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8412; [2] Shiba T, Kotani S, Yamamura Y, et al. Muramyldipeptide derivatives. US 4317771. 1982-03-02

## 15410 非那雄胺 Finasteride [98319-26-7]

**其它名称** 学名：*N*-(1,1-二甲基乙基)-3-羰基-4-氮杂-5α-雄甾-1-烯-17β-酰胺；(5α,17β)-*N*-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide

别名：非那甾胺；Proscar；MK-906；Andozac；Chibro-Proscar；Finastid；Prostide

**结构式**

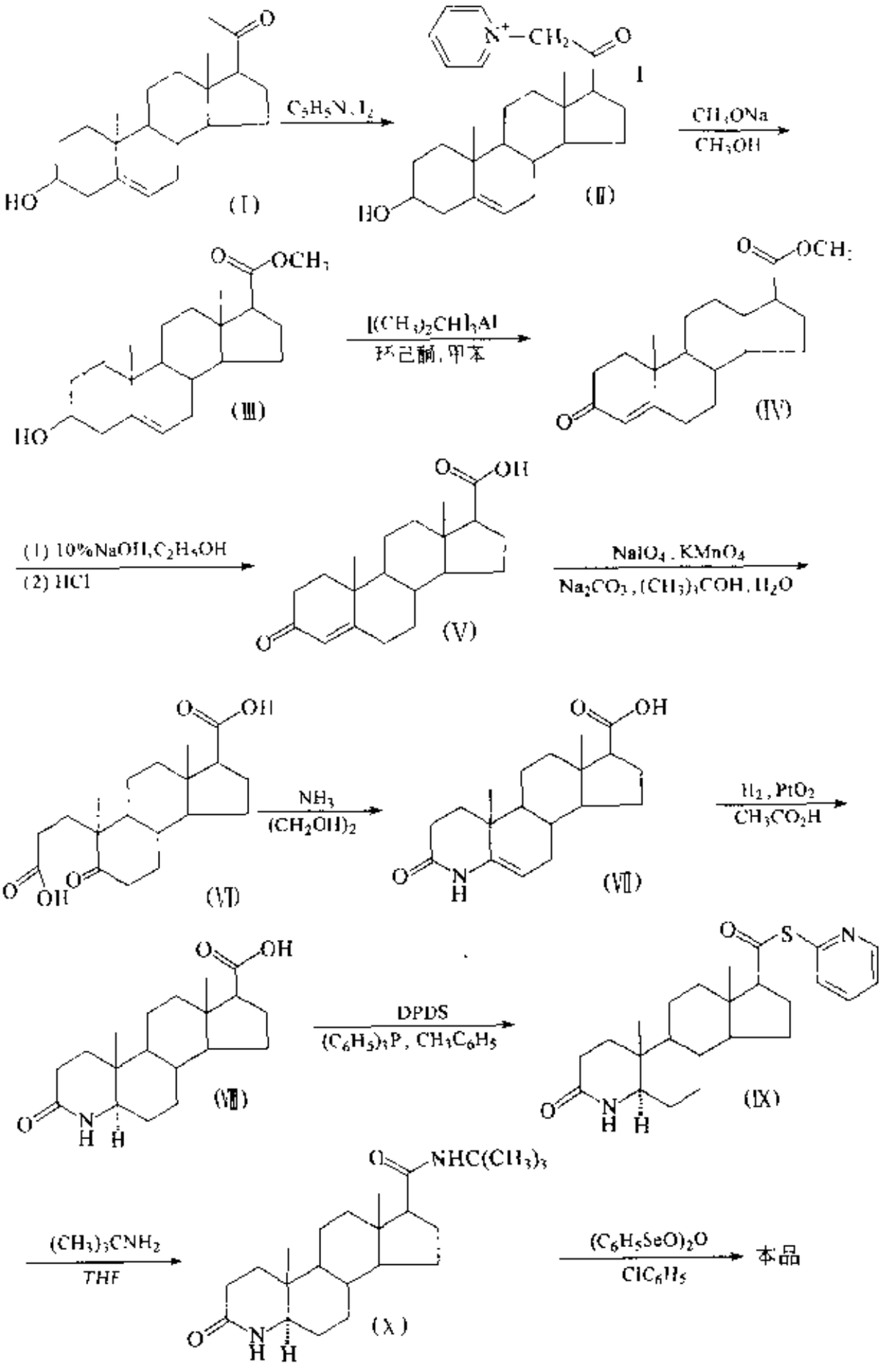


**分子式** $C_{23}H_{36}N_2O_2$

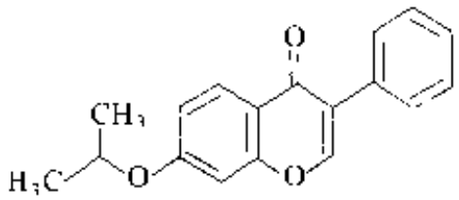
**相对分子质量** 372.55

**性状** 白色或类白色结晶性固体。易溶于氯仿、二甲亚砜、乙醇、甲醇或正丙醇，难溶于丙二醇或聚乙二醇400，极微溶于0.1mol/L盐酸、0.1mol/L氢氧化钠溶液或水。熔点约257℃；也有熔点252～254℃。$[\alpha]_D$ −59°（C−1，甲醇）。

**制法** 以孕烯醇酮为原料。先和吡啶作用，再和甲醇钠反应得3-羟基-5-雄甾烯-17β-羧酸甲酯（Ⅲ）。再和异丙醇铝在甲苯和环己酮中，回流。过滤，洗涤，干燥，减压浓缩。加入石油醚，于5℃搅拌，抽滤得氧化产物（Ⅳ），收率74.6%。该氧化产物和95%乙醇及10%氢氧化钾溶液，在氮气保护下回流。减压蒸去乙醇后，用6mol/L盐酸调至pH值约为3。抽滤，滤饼用水洗至中性，干燥得水解产物（Ⅴ），收率96.4%。水解产物溶于叔丁醇中，搅拌下加入无水碳酸钠的水溶液，回流下滴加高碘酸钠和高锰酸钾的水溶液，加毕回流，冷却，过滤，滤液减压蒸去大部分叔丁醇后，冰浴下用6mol/L盐酸调至pH值约为2。乙酸乙酯极取，提取液用饱和氯化钠洗，干燥。减压蒸干，乙酸乙酯重结晶得开环产物（Ⅵ），收率66%。在冰浴冷却下，往乙二醇中通入氨气，加入开环产物，缓慢升至180℃反应。冷却，加水，用6mol/L盐酸调至pH值约为2。滤集固体，水洗至中性，用二甲基甲酰胺重结晶，得环合产物（Ⅶ），收率62.1%。该环合产物和二氧化铂、醋酸及少量高氯酸，在85℃和常压下氢化。滤去催化剂后，减压浓缩至干。残留物用二甲基甲酰胺重结晶，得氢化产物（Ⅷ），收率92.9%。该氢化产物和三苯基膦、甲苯及2,2′-二吡啶二硫化物（DPDS）混合，室温搅拌。柱层析分离得吡啶硫化物（Ⅸ），收率79.0%。该硫化物和无水四氢呋喃及叔丁胺，室温搅拌过夜，加入二氯甲烷，用2mol/L盐酸和饱和氯化钠洗，干燥，减压浓缩。残留物用乙酸乙酯重结晶，得酰胺产物（Ⅹ），收率77.1%。该酰胺和苯亚砜酸酐及氯苯一起，回流并缓慢蒸出溶剂和生成的水。柱层析分离，粗品用乙酸乙酯重结晶，得白色的非那雄胺晶体，收率52.3%，熔点253～255℃。


C5H5N, I2
CH3ONa
CH3OH
(Ⅰ)
(Ⅱ)
I
(Ⅲ)
[(CH3)2CH]3Al
环己酮, 甲苯
(Ⅳ)
(1) 10%NaOH, C2H5OH
(2) HCl
(Ⅴ)
NaIO4, KMnO4
Na2CO3, (CH3)3COH, H2O
(Ⅵ)
NH3
(CH2OH)2
(Ⅶ)
H2, PtO2
CH3CO2H
(Ⅷ)
DPDS
(C6H5)3P, CH3C6H5
(Ⅸ)
(CH3)3CNH2
THF
(Ⅹ)
(C6H5SeO)2O
ClC6H5
本品

**结构式**



**分子式**　$C_{18}H_{16}O_3$

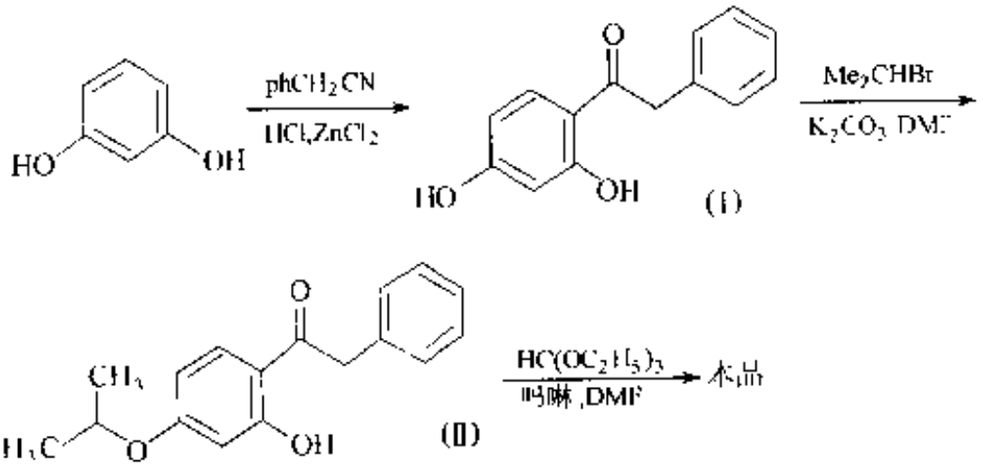
**相对分子质量**　280.32

**性状**　白色至带黄白色结晶或结晶性粉末，无臭无味。易溶于氯仿或二甲基甲酰胺，较易溶于乙腈、丙酮或乙酸乙酯，较难溶于甲醇、无水乙醇或无水乙醚，极难溶于己烷，几不溶于水。熔点 115～117℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠和大鼠（mg/kg）：＞10000 口服，＞2500 腹腔注射和皮下注射。

**制法**　方法 1：无水氯化锌溶于无水乙醚，再加入间苯二酚。搅拌和冰浴冷却下，通入干燥氯化氢气体至饱和，剧烈搅拌下缓慢加入苯乙腈，再通氯化氢，然后静置过夜。倾去上层乙醚，加入 6 mol/L 盐酸，搅拌片刻。静置后倾去上层酸液，加入水，搅拌回流。剧烈搅拌下冷却至油状物全部转化为固体颗粒。干燥得化合物（Ⅰ），收率 70%。

化合物（Ⅰ）、无水碳酸钾、2-溴丙烷和二甲基甲酰胺，在 110℃搅拌，得化合物（Ⅱ），收率 79%。

化合物（Ⅱ）、原甲酸三乙酯、吗啉、冰乙酸和二甲基甲酰胺，搅拌下加热至沸，反应，并不断蒸去生成的乙醇。得到的粗品用乙醇重结晶，得依普黄酮，收率 94.9%。

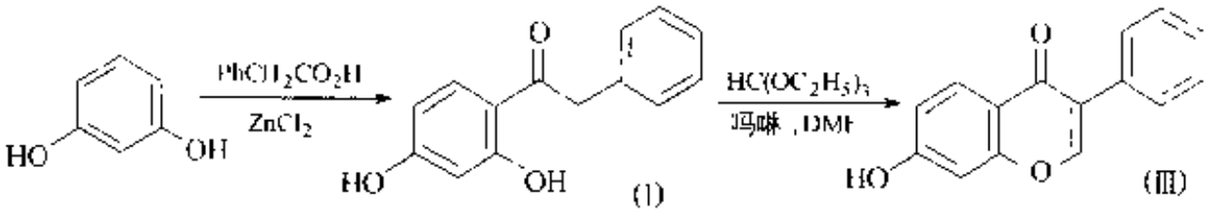


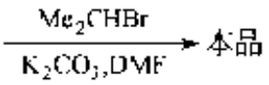

方法 2：先环合，再 O 上烷基化。

苯乙酸和无水氯化锌，在 130～140℃反应。再加入间苯二酚，反应。得化合物（Ⅰ），收率 28.4%。

化合物（Ⅰ）、二甲基甲酰胺、吗啉和原甲酸三乙酯，在 80～90℃反应。可得化合物（Ⅲ），收率 81.5%。

化合物（Ⅲ）、二甲基甲酰胺、无水碳酸钾和 2-溴丙烷，在 75～95℃反应，再升至 100℃反应。可得依普黄酮，收率 90.4%。




**用途**　直接作用于骨，抑制骨吸收的同时，通过雌激素增加除钙素的分泌作用。用于骨质疏松症和骨量减少。

**生产厂家**　日本武田药品工业公司开发，1988年上市。

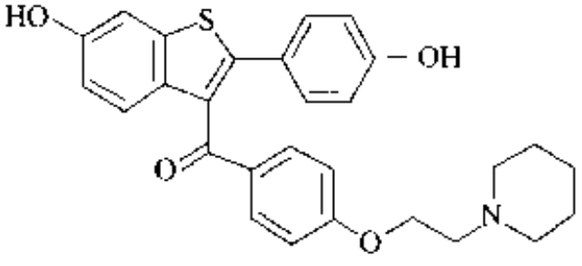
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 5090; [2] 张雅文，沈宗旋，殷晓华. 伊普黄酮的合成. 中国医药工业杂志，1995，26 (3)：99～100；[3] 姜晔. 伊普黄酮合成工艺改进. 中国医药工业杂志，1997，28 (7)：309～310

## 15413　雷洛昔芬　Raloxifene　[84449-90-1]

**其它名称**　学名：[6-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并[*b*]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮；[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]methanone

别名：Keoxifene；Evista；LY-139481；LY-156758

**结构式**



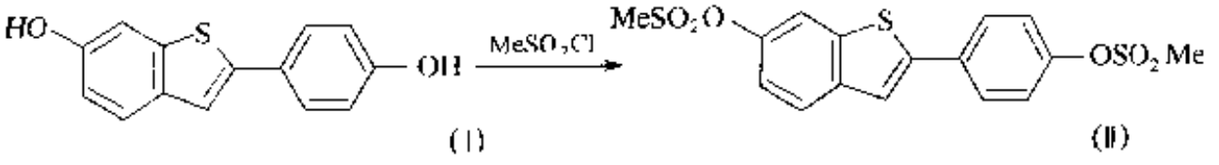

**分子式**　$C_{28}H_{27}NO_4S$

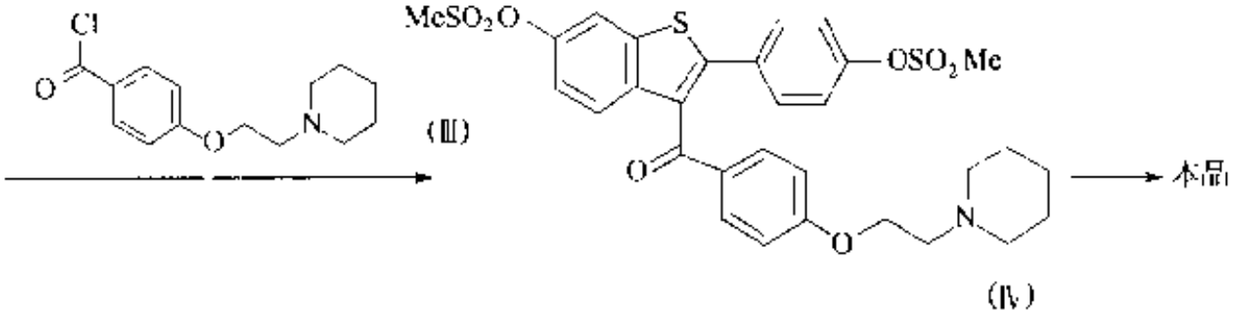
**相对分子质量**　473.59

**性状**　从丙酮结晶，熔点143～147℃。UV最大吸收（乙醇）：290nm（ε 34000）。

盐酸雷洛昔芬（Raloxifene Hydrochloride）：$C_{28}H_{27}NO_4S\cdot HCl$。[82640-04-8]。从甲醇-水结晶，熔点258℃。UV最大吸收（乙醇）：286nm（ε 32800）。

**制法**　2-（4-羟基苯基）苯并[*b*]噻吩-6-醇（Ⅰ）经甲磺酰氯酯化，生成的二酯化物（Ⅱ）以4-（2-哌啶基乙氧基）苯甲酰氯进行Friedel-Crafts酰化反应，接着水解得到雷洛昔芬。






**用途** 为选择性雌激素受体调节剂，用于绝经后骨质疏松症。

**生产厂家** 美国礼莱公司开发，1998年在美国上市。

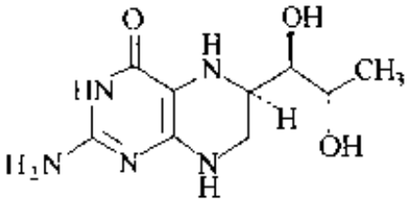
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 8281; [2] Jones C D. Benzothiophene compounds and process for preparing them. EP 62503, 1982-10-13; [3] Gardner J P and Zhang T Y. Intermediates and a process for preparing benzo [*b*] thiophenes. EP 878472, 1998-11-18; [4] Smith L, Luse W D, Mcneill M J, et al. Neues pharmazeutisches Produkt. DE 19534744, 1996-03-21

## 15414 沙丙蝶呤 Sapropterin [62989-33-7]

**其它名称** 学名：[6*R*-[6*R**(1*R**,2*S**)]]-2-氨基-6-(1,2-二羟丙基)-5,6,7,8-四氢-4(1*H*)-喋呤二酮；[6*R*-[6*R**(1*R**,2*S**)]]-2-Amino-6-(1,2-dihydroxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4(1*H*)-pteridinone

别名：沙普蝶呤；Dapropterin；*R*-THBP；6*R*-$BH_4$；SUN-0588；Biopten

**结构式**



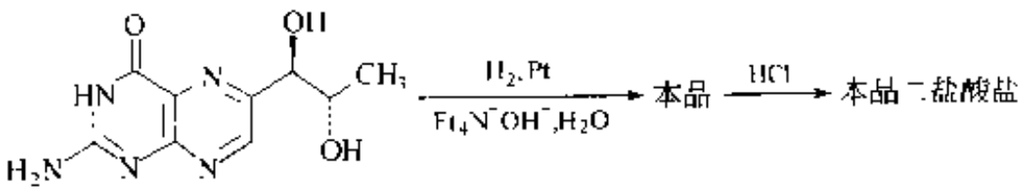

**分子式** $C_9H_{15}N_5O_3$

**相对分子质量** 241.25

**性状** pK′5.05。UV最大吸收（0.1mol/L盐酸）：265nm（ε14000）。

二盐酸沙丙蝶呤（Sapropterin Dihydrochloride）：$C_9H_{15}N_5O_3\cdot 2HCl$，[69056-38-8]。白色结晶或结晶性粉末，无臭，味略酸。极易溶于水，较难溶于甲醇，极难溶于乙醇，几不溶于乙醚。熔点245～246℃（分解）。$[\alpha]_D^{25}$ -6.81°（*C*=0.665，0.1mol/L盐酸）。UV最大吸收（2mol/L盐酸）：264nm（ε16770）。

**制法** 往水中加入L-赤式-生蝶呤（Biopterin，[22150-76-1]）和铂黑，再用四乙铵氢氧化物调至pH值12，然后 -5℃或以下和9.81MPa的氢压下催化氢化，结



束后加入盐酸，得到二盐酸沙丙蝶呤，收率85%。

**用途** 可引起多巴胺释放。用于识别障碍。

**生产厂家** 日本 三得利公司开发，1992年上市。

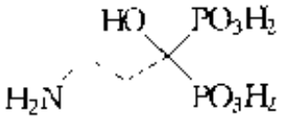
**参考资料** [1] Merck Index 12th：8515；[2] Sakai H and Kanai T. Preparation process of (6*R*)-tetrahydro-L-biopterin. US 4713454，1987-12-15

## 15415 帕米膦酸 Pamidronic Acid [40391-99-9]

**其它名称** 学名：(3-氨基-1-羟基亚丙基)双膦酸；(3-Amino-1-hydroxypropylidene)bisphosphonic acid

别名：帕屈膦酸；ADP；AHPrBP；Pamidronate Disodium；GCP-23339A；Aminomux；Aredia

**结构式**



**分子式** $C_3H_{11}NO_7P_2$

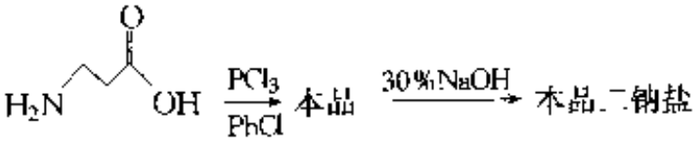
**相对分子质量** 235.07

**性状** 结晶，熔点227～229℃。

帕米膦酸二钠(Pamidronate Disodium)：$C_3H_9NO_7P_2Na_2\cdot 5H_2O$。[57248-88-1]。失水温度从77.5℃到239.31℃，失水量为24.65%。

**制法** 氯苯和β-氨基丙酸的水溶液加热至约100℃，搅拌下滴加三氯化磷，再保温反应。冷至室温，通氮气除去氯化氢气体。分出氯苯液，缓慢滴加水。搅拌升温至100℃反应。冷冻析晶，过滤，得帕米膦酸，收率68%，熔点227～229℃。

帕米膦酸悬浮于水，滴加30%氢氧化钠至pH值7.2～7.4。-5～5℃冷置析晶，过滤。滤饼加适量蒸馏水，加热溶解，活性炭脱色，冷冻结晶，过滤，室温真空干燥至恒重，得帕米膦酸二钠五水合物，收率78.6%。




**用途** 二膦酸类骨吸收抑制剂。用于肿瘤高血钙症、佩吉特氏病、恶性肿瘤及正常血钙的骨质溶解性骨转移、特发性骨质疏松症。疗效显著，副作用低。

**生产厂家** 瑞士 Ciba-Geigy公司开发，1989年上市。深圳海王药业有限公司。

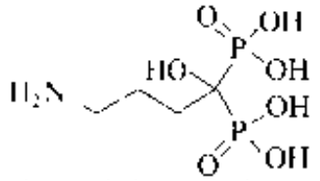
**参考资料** [1] Merck Index 12th：7135；[2] 朱崇泉，苏国强，边军，李晴，冷宗康. 骨吸收抑制剂帕米膦酸二钠的合成. 中国药科大学学报，1996，27 (11)：647～648

## 15416 阿仑膦酸 Alendronic Acid [66376-36-1]

**其它名称** 学名：(4-氨基-1-羟基亚丁基)双磷酸；(4-Amino-1-hydroxybutylidene) bisphosphonic acid

别名：阿仑棒酸；ABDP；MK-217；G-704650；Adronat；Alendros；Fosamax；Onclast

**结构式**

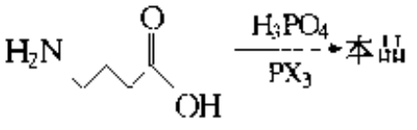


**分子式** $C_4H_{13}NO_7P_2$

**相对分子质量** 249.10

**性状** 细微白色粉末，熔点 233～235℃（分解）。$pK_1$ 2.72±0.05；$pK_2$ 8.73±0.05；$pK_3$ 10.5±0.1；$pK_4$ 11.6±0.1（25℃，0.1mol/L 氯化钾）。

**制法** 将 1mol 4-氨基丁酸加入 95℃的熔融的 1.5mol 磷酸，然后在 60min 中滴加 2mol 三卤化磷。当反应物硬化后，再加热 3h。加入 300ml 水进行水解，冷却后倾入 1500ml 甲醇，收集沉淀，得到 64.6%的阿仑膦酸。




**用途** 二膦酸类骨吸收抑制剂。用于治疗骨质疏松症。

**生产厂家** 默克公司开发。海南曼克星制药厂，河北制药集团公司。

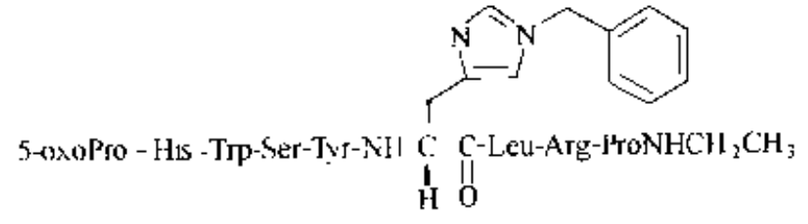
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 228; [2] Stabano G. Process for the preparation of diphosphonic acids. US 4705651, 1987-11-10

## 15417 组氨瑞林 Histrelin [76712-82-8]

**其它名称** 学名：5-氧代-L-脯氨酰-L-组氨酰-L-色氨酰-L-丝氨酰-L-酪氨酰-$N^T$-苄基-D-组氨酰-L-亮氨酰-L-精氨酰-*N*-乙基-L-脯胺；5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-$N^T$-benzyl-D-histidyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-ethyl-L-prolinamide

别名：组胺瑞林；ORF-17070；RWJ-17070；Supprelin

**结构式**




**分子式** $C_{66}H_{86}N_{18}O_{12}$ **相对分子质量** 1323.52

**性状** $[\alpha]_D^{20}$ 33.9°（*C* =1，乙酸）。

**制法** 通过固相法合成得到组氨瑞林。

用二（对甲基苯基）甲胺为树脂，并用过量 3 倍的 BOC 和二环己基碳化二亚胺（DCC）作为致活剂，在二氯甲烷中反应 2h，使 BOC 保护的甘氨酸和树脂偶合。然后连上下一个氨基酸，洗涤，脱保护。按下列操作连上下一个氨基酸。

| 步骤 | 试剂和操作 | 混合时间/min |
|---|---|---|
| 1 | 二氯甲烷洗(2×80ml) | 3 |
| 2 | 甲醇洗(2×30ml) | 3 |
| 3 | 二氯甲烷洗(3×80ml) | 3 |
| 4 | 50%三氟乙酸和5% 1,2-乙二硫醇在70ml二氯甲烷的溶液(2次) | 10 |
| 5 | 二氯甲烷洗(2×80ml) | 3 |
| 6 | 用12.5%三乙胺在70ml二氯甲烷溶液洗2次 | 5 |
| 7 | 甲醇洗(2×40ml) | 2 |
| 8 | 二氯甲烷洗(3×80ml) | 3 |
| 9 | 加入10mmol BOC保护的氨基酸溶于30ml二甲基甲酰胺或二氯甲烷+10mmol DCC的二氯甲烷溶液 | 30～300 |
| 10 | 甲醇洗(2×40ml) | 3 |
| 11 | 用12.5%三乙胺在70ml二氯甲烷的溶液洗 | 3 |
| 12 | 甲醇洗(2×30ml) | 3 |
| 13 | 二氯甲烷洗(2×80ml) | 3 |

在步骤13后，取小部分作茚三酮试验。如果试验为阴性，再从第1步开始接上下一个氨基酸；如果试验为阳性或略显阳性，再重复第9到第13步。当全部氨基酸接上后，加入苯甲醚，再在0℃加入氢氟酸，即可使产物从树脂上脱下，并脱去保护基。减压除去氟化氢，用0.1%的乙酸萃取除去树脂，冷冻得到粗品。粗品可用离子交换树脂提纯。

**用途** 用于青春期早熟。

**生产厂家** 美国J&J公司开发，1993年上市。

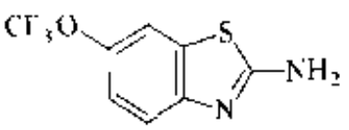
**参考资料** [1] Merck Index 12th: 4760; [2] Rivier J E F and Vale W W Jr. Water-soluble peptides affecting gonadal function. US 4244946, 1981-01-13

## 15418 利鲁唑 Riluzole [1744-22-5]

**其它名称** 学名：6-(三氟甲氧基)-2-苯并噻唑胺；6-(Trifluoromethoxy)-2-benzothiazolamine

别名：利洛唑；PK-26124；RP-54274；Rilutek

**结构式**



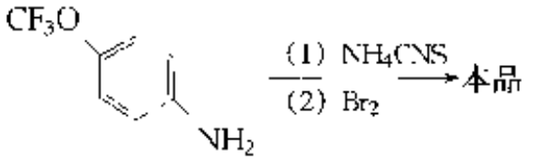
**分子式** $C_8H_5F_3N_2OS$

**相对分子质量** 234.20

**性状** 从乙醇-水(1:1)中结晶，熔点119℃。急性毒性 $LD_{50}$小鼠(mg/kg)：46腹腔注射；67口服。

**制法** 4-三氟甲氧基苯胺和$NH_4CNS$在乙酸中反应，然后在5～10℃和溴反应过

夜，得到产物，收率75%，熔点117～119℃。




**用途**　谷氨酸拮抗剂，为运动神经疾病治疗药。用于治疗肌萎缩性侧索硬化病(ALS)。

**生产厂家**　Rhone Poulenc Rorer公司开发，已上市。

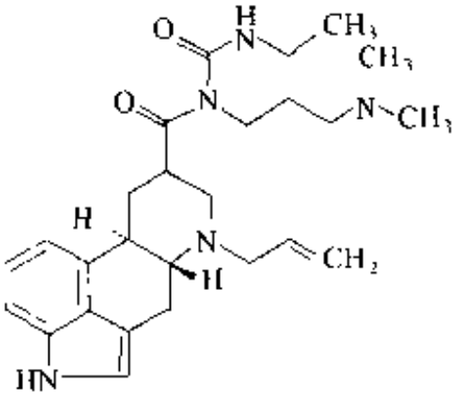
**参考资料**　[1] Merck Index 12th: 8389; [2] Mizoule J. Medicament based on 2-amino-6-trifluoromethoxy-benzothiazole. US 4370338, 1983 01-25

## 15419　卡麦角林　Cabergoline　[81409-90-7]

**其它名称**　学名：(8β)-*N*-[3-(二甲氨基)丙基]-*N*-[(乙氨基)羧基]-6-(2-丙烯基)麦角林-8-羧酰胺；(8β)-*N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-*N*-[(ethylamino)carbonyl]-6-(2-propenyl)ergoline-8-carboxamide

别名：FCE-21336；Dostinex

**结构式**



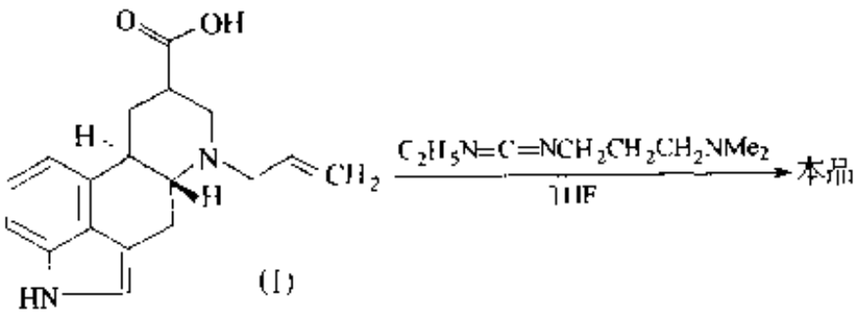
**分子式**　$C_{26}H_{37}N_5O_2$

**相对分子质量**　451.61

**性状**　从乙醚得白色结晶，熔点102～104℃。急性毒性 $LD_{50}$ 雄小鼠（mg/kg）：>400 口服。

二磷酸卡麦角林（Cabergoline Diphosphate）：$C_{26}H_{37}N_5O_2 \cdot 2H_3PO_4$。[85329-89-1]。熔点153～155℃。

**制法**　6-(2-丙烯基）麦角林-8β-羧酸（Ⅰ）和碳化二亚胺在四氢呋喃中反应，可得卡麦角林。



**用途**　长效多巴胺拮抗剂。用于治疗原发性或曲垂体瘤所引起的高催乳素症。

**生产厂家**　制药/普强公司开发，已在美国上市。

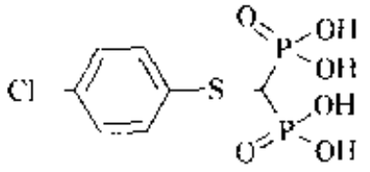
**参考资料**　[1] Merck Index 12th：1637；[2] Salvati P, Caravaggi A M, Temperilli A, et al. Dimethylaminoalkyl-3-（ergoline-8′ carbonyl）-ureas. US 4526892, 1985-07-02；[3] Salvati P, Caravaggi A M, Temperilli A M, et al. Ergolinderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Mittel. DE 3112861, 1982-01-07

## 15420　替鲁膦酸　Tiludronic Acid　[89987-06-4]

**其它名称**　学名：[[(4-氯苯基)硫]亚甲基]双膦酸；[[(4-Chlorophenyl) thio] methylene]bisphosphonic acid

别名：替卤屈酸；ACPMD；Cl-TMBP；ME-3737；SR-41319；Skelid

**结构式**



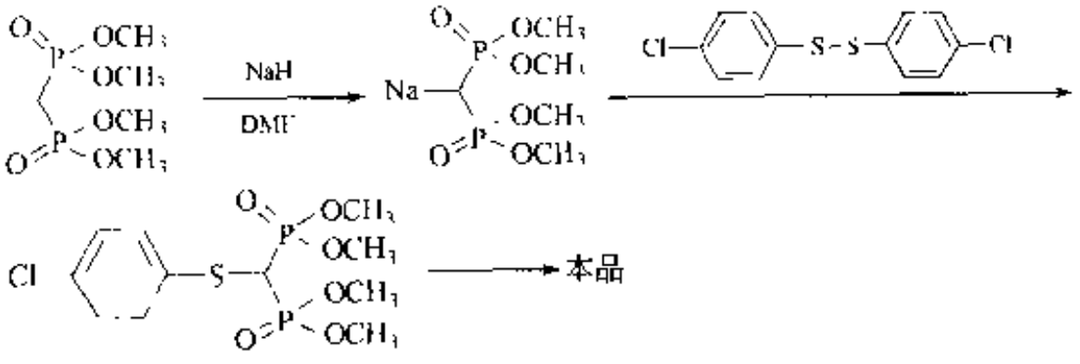
**分子式**　$C_7H_9ClO_6P_2S$

**相对分子质量**　318.61

**性状**　$pK_1$ 10.85；$pK_2$ 6.90；$pK_3$ 2.95；$pK_4$ 1.30。

替鲁膦酸二叔丁胺盐（Tiludronic Acid Di-*tert*-butylamine Salt）：熔点 253℃（分解）。

**制法**　亚甲基二膦酸四甲酯溶于二甲基甲酰胺，在氮气保护下，于 15℃加入氢化钠，搅拌 1h。然后加入 4-氯苯基二硫化物，在 25℃搅拌，得到替鲁膦酸四甲酯。水解即可得到替鲁膦酸。




**用途**　消炎镇痛药。用于治疗佩吉特病（Paget's disease）。

**生产厂家**　法国 Sanofi Winthrop 开发，1996 年在瑞士上市。

**参考资料**　[1] Merck Index 12th：9582；[2] Breliere J C and Emonds-Alt X. Anti-inflammatory products derived from methylene-diphosphonic acid, and process for their preparation. US 4876248, 1989-10-24

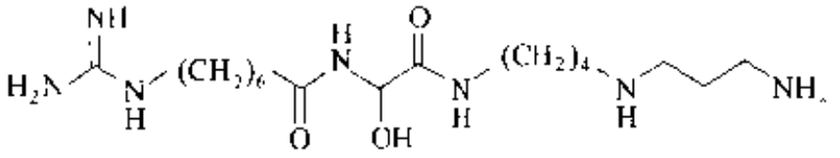
## 15421　胍立莫司　Gusperimus　[104317-84-2]

**其它名称**　学名：(±)-7-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-*N*-[2-[[4-[(3-氨基丙基)氨

基]丁基]氨基]-1-羟基-2-氧乙基]庚酰胺；(+)-7-[(Aminoiminomethyl)amino]-*N*-[2-[[4-[(3-aminopropyl)amino]butyl]amino]-1-hydroxy-2-oxoethyl]heptanamide

别名：古斯利姆；Deoxyspergualin；(±)-15-Deoxyspergualin；BMS-181173；NKT 01；NSC-356894；Spanidin

**结构式**



**分子式** $C_{17}H_{37}N_7O_5$ **相对分子质量** 387.53

**性状** 三盐酸胍立莫司（Gusperimus Trihydrochloride）：$C_{17}H_{37}N_7O_5 \cdot 3HCl$，[85468-01-5]。制备得倍半水合物，为白色粉末。溶于水。50mg/ml水溶液的pH值约4.9。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：25～50腹腔注射。

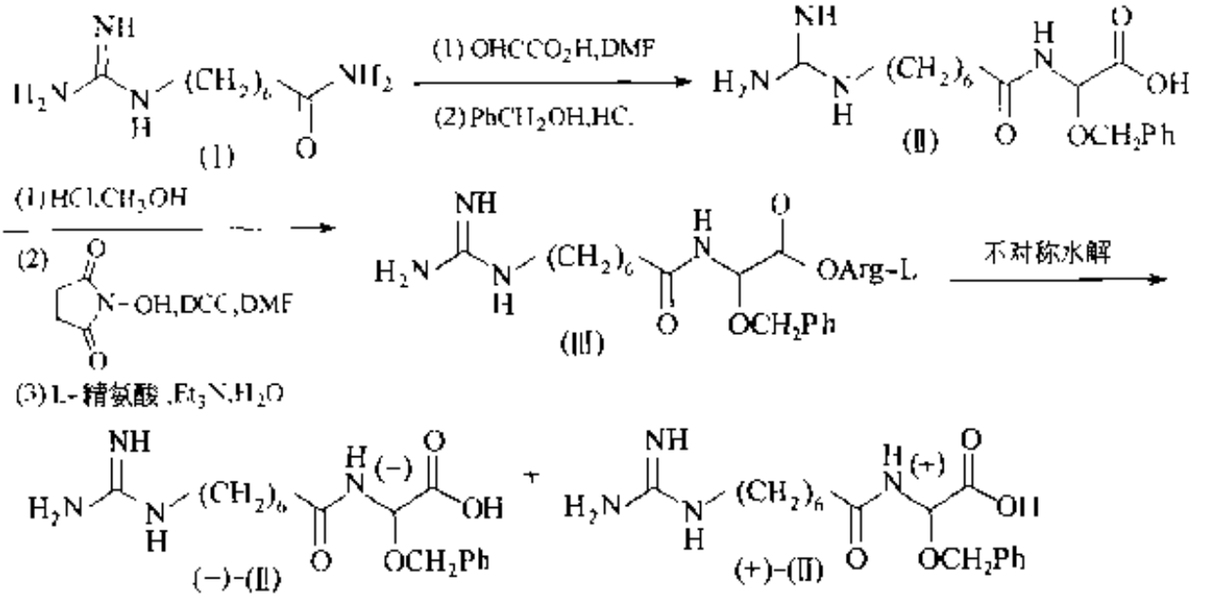
(−)-型三盐酸盐：[84937-45-1]，制备得二水合物，无色物，无固定熔点。$[\alpha]_D^{25}$ 7.3°（C −1，水）。急性毒性 $LD_{50}$小鼠（mg/kg）：35～40静脉注射或腹腔注射。

**制法** 7-胍基庚酰胺（Ⅰ，22.3g，100mmol）和乙醛酸（10.2g，110mmol）溶于150ml二甲基甲酰胺，在65～70℃反应4h。冷却，加入110ml苯甲醇和6ml浓盐酸，搅拌42h。用6mol/L盐酸调至pH值12.0，再在室温搅拌40min。用6mol/L盐酸调至pH值7.0，再用1 L水稀释。滤除沉淀，滤液用Diaion SP-207柱提纯，以50%～60%甲醇水溶液洗脱。收集含产物的洗脱液，浓缩，残物用甲醇水溶液结晶，得9.45g化合物（Ⅱ），收率27%。

化合物（Ⅱ）（7.92g，22.6mmol）溶于30ml甲醇和1mol/L氯化氢的甲醇溶液，减压浓缩并干燥，得到化合物（Ⅱ）的盐酸盐。将该盐酸盐（7.9g，20.4mmol）溶于80ml二甲基甲酰胺，加入*N*-羟基丁二酰亚胺（3.12g，27.1mmol）和DCC（5.60g，27.1mmol），室温搅拌过夜。再加入L-精氨酸（4.72g，27.1mmol）和三乙胺（3.8ml，27.1mmol）在40ml水的溶液，在室温搅拌7h，加入100ml水，用6mol/L氢氧化钠调至pH值12，搅拌1h。滤除沉淀，滤液用Diaion HP-20柱提纯，以30%甲醇洗脱，得5.41g化合物（Ⅲ），收率44%。

化合物（Ⅲ）可用不对称水解的方法，得到(−)-(Ⅱ)和(+)-(Ⅱ)两个化合物，过程如下。化合物(Ⅲ)(10g，18.4mmol)溶于1 L 0.05mol/L乙酸钠-盐酸的缓冲液（pH值4.0）中，加入10mg Cpase W，在30℃振荡22h。加入1 L水稀释，再用CM-Sephadex C-25（$Na^+$型）柱提纯，以水洗脱。收集含产物的洗脱液，再经Diaion SP-207柱提纯，以50%甲醇洗脱，得2.04g(−)-(Ⅱ)，收率32%，$[\alpha]_D$ +15.2°（C =1，甲醇）。上述水洗脱过的CM-Sephadex C-25（$Na^+$型）柱中还含有(+)-(Ⅲ)，用0.3 mol/L氯化钠洗脱，再用Diaion SP-207柱洗

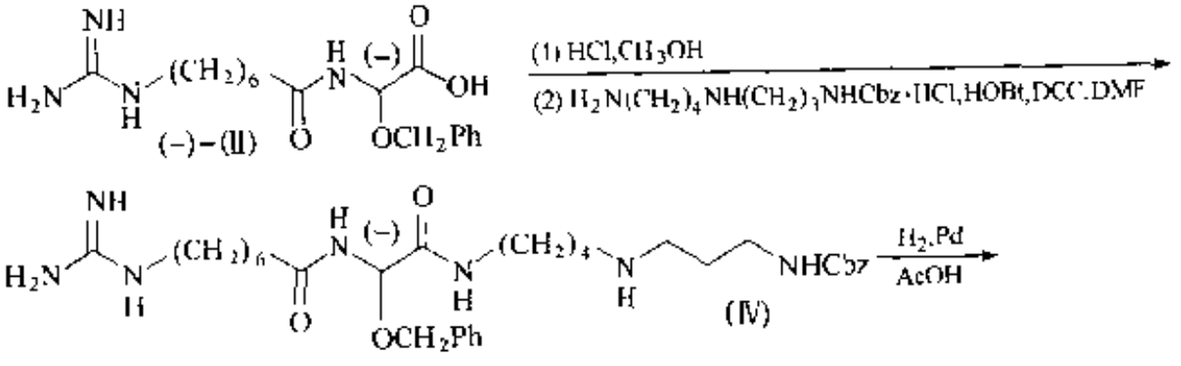
脱　得到的 4.55g 化合物（Ⅲ）溶于 500ml 0.005mol/L 磷酸缓冲液（pH 值 7.8），加入 8mg Cpase B，室温搅拌 18h．反应液用 Diaion SP-207 柱提纯，以 30% 甲醇洗脱，得 2.51g（+）-（Ⅱ），收率 43%，$[\alpha]_D$ -14.2°（$C$ =1，甲醇）。




化合物（-）-（Ⅱ）（1.9g，5.42mmol）溶于 10ml 甲醇和 5.42ml 1mol/L 氯化氢的甲醇溶液，减压浓缩得到其盐酸盐。将其溶于 30ml 二甲基甲酰胺，加入 8-氨基-1-苄氧羰基-4-氮杂辛烷单盐酸盐（1.82g，6.5mmol）、1-苯并三唑（HOBt，878mg，6.5mmol）和 DCC（1.4g，7mmol），在室温搅拌 16h。以 400ml 水稀释，滤除固体，滤液经 CM-Sephadex C-25（$Na^+$ 型）柱提纯，用各 700ml 水和 1mol/L 氯化钠洗脱。合并含活性物的洗脱液，浓缩。残物经甲醇脱盐，得 3.79g 化合物（Ⅳ）。

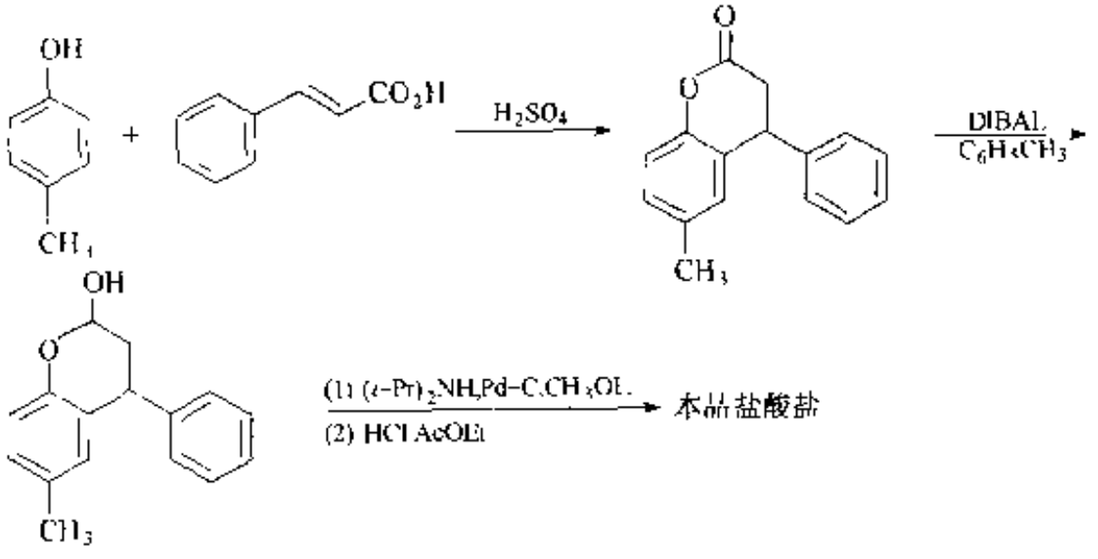
化合物（Ⅳ）（3.5g，5.11mmol）在 1mol/L 乙酸中，在 1g 钯黑存在下，在 0.98MPa 的氢压和室温氢化 15h。滤除催化剂，滤液经 Diaion SP-207 柱、CM-Sephadex C-25（$Na^+$ 型）柱和 Sephadex LH-20 柱提纯，再冷冻干燥，得 1.61g（-）-胍立莫司，收率 60%，$[\alpha]_D$ -14.3°（$C$ =1，水）。

同样从（+）-（Ⅱ）可得到（+）-胍立莫司，$[\alpha]_D$ +14.7°（$C$ =1，水）。



500ml 甲苯中，冷至 −21℃和在氮气保护下，在 2h 中缓慢加入二异丁基氢铝的甲苯溶液（DIBAL、1.5mol/L，290ml，435mmol），并维持反应温度为 −20～−25℃。当反应完全后，在 −20～−25℃加入 45ml 乙酸乙酯。然后加入 500ml 23%的柠檬酸，所成溶液在 45～50℃搅拌 1h（或在 20～25℃搅拌过夜）。分出有机层、用 2×300ml 水洗后，减压浓缩至剩 250ml。加入 500ml 甲醇，再浓缩至 250ml，重复操作。然后浓缩至油状物，静置结晶，得到3,4-二氢-6-甲基-4-苯基-2*H*-苯并吡喃-2-醇，直接用于下步反应。

100g 3,4-二氢-6-甲基-4-苯基-2*H*-苯并吡喃-2-醇在 500ml 甲醇的溶液，在氮气保护下，缓慢加入 22g 5%的钯-炭（1.5mmol）。加入二异丙胺（147.0ml、1.05mol），在 0.32～0.35MPa 和 48℃下加氢至完全。通常反应约 10h，也可反应过夜。冷却，移出反应器，再用 150ml 甲醇清洗反应器。清洗液和反应液合并，过滤，滤液浓缩，再加入乙酸乙酯至 700ml，加热至 55℃。在 15min 中，加入 52.5ml 浓盐酸，缓慢冷却至 −15～−20℃，并保持 1h。过滤收集固体，真空干燥过夜，得盐酸托特罗定，熔点 199～201℃。




**用途** 毒蕈碱受体拮抗剂。用于因膀胱过度兴奋引起的尿频。

**生产厂家** 美国 Pharmacia & Upjohn 公司开发，1998 年 2 月在瑞典首次上市，同年在英国、美国上市，1999 年 4 月在法国上市。

**参考资料** [1] Gage J R and Cabaj J E. Process to prepare tolterodine. US 5922914, 1999-07-13; [2] Gage J R and Cabaj J E. Process to prepare tolterodine. WO 9829402, 1998-07-09; [3] Andersson P G and Hedberg C. Process of preparing tolterodine and analogues there of as well as intermediates prepared in the process. WO 0149649, 2001-07-12; [4] Joensson N A. New amines, their use and preparation. EP 325571, 1989-07-26

## 15423 西地那非 Sildenafil [139755-83-2]

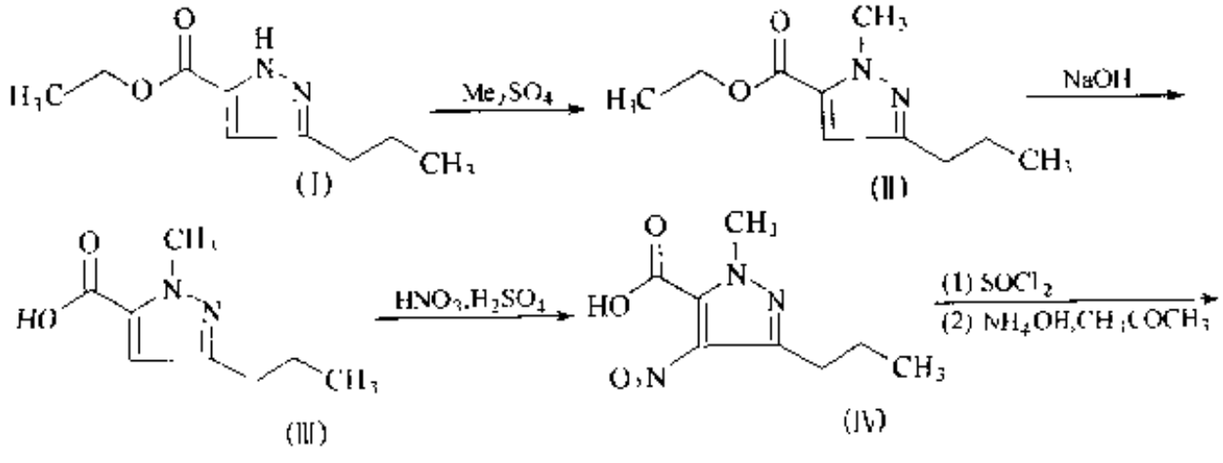
**其它名称** 学名：5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-

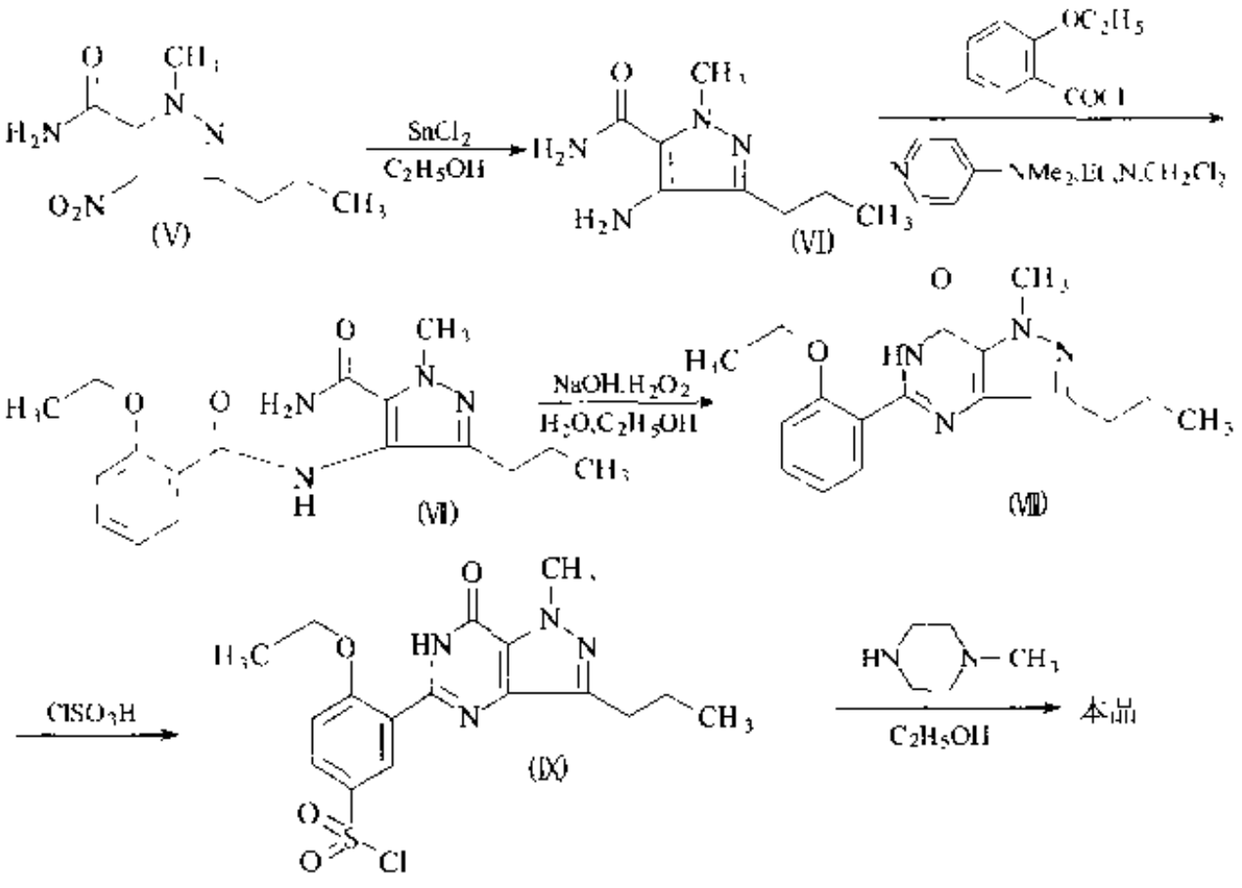
将化合物（Ⅴ）（3.0g，16.4mmol）、4-二甲氨基吡啶（0.02g，0.164mmol）和三乙胺（3.34g、33.0mmol）溶于50ml二氯甲烷，在0℃和搅拌下，再加入溶于50ml二氯甲烷的2-乙氧基苯甲酰氯（6.1g，33.0mmol）的溶液。任其升至室温，搅拌2h。减压蒸出溶剂，剩余物溶于250ml 19:1的二氯甲烷-甲醇混合溶剂中，用100ml 1mol/L盐酸洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩，粗品用200g硅胶层析，以97:3的二氯甲烷-甲醇洗脱，得到粉红色固体。用乙酸乙酯-己烷结晶，得2.2g淡粉红色固体的4-(2-乙氧基苯甲酰氨基）-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-羧酰胺（Ⅶ），收率40%，熔点153～155℃。

氢氧化钠（54g，1.35mol）和224ml 30%双氧水溶于2000ml水，分批加入化合物（Ⅶ）（233g，0.676mol），再加入700ml乙醇，回流2h。冷却，减压浓缩。在冷却下，往剩余的固体中加入380ml 2mol/L盐酸，然后用二氯甲烷（1×700ml，3×200ml）萃取。萃取液合并，先后用碳酸钠溶液（3×400ml）和300ml盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，剩余物用1000g硅胶层析，用逐渐含0%到含1%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。粗品用300ml乙醚研磨，得152.2g无色固体的5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7*H*-吡唑并[4,3-*d*]吡啶-7-酮（Ⅷ），收率72%，熔点143～146℃。

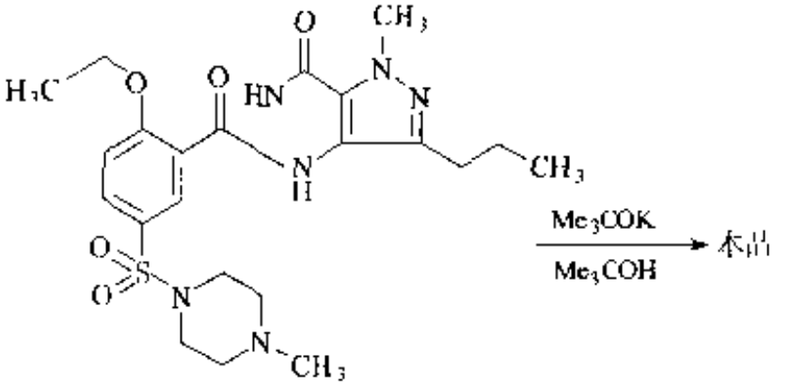
在0℃和氮气保护下，将化合物（Ⅷ）（10.0g，32.1mmol）分批加到20ml氯磺酸中，搅拌过夜。小心倾入150ml冰水中，用9:1的二氯甲烷-甲醇混合溶剂（4×100ml）萃取。萃取液合并，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，得12.8g白色固体的5-(5-氯磺基-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7*H*-吡唑并［4，3-*d*］吡啶-7-酮（Ⅸ），收率97%，熔点179～181℃。

将化合物（Ⅸ）（750mg，1.80mmol）悬浮于50ml乙醇，在室温和搅拌下，加入4-甲基哌嗪（5.50mmol），搅拌4天。减压蒸出溶剂，剩余物溶于100ml 9:1的二氯甲烷-甲醇混合溶剂，用100ml饱和碳酸钠溶液洗。水层再用二氯甲烷-甲醇（3×100ml）萃取。所有有机层合并，无水硫酸镁干燥。减压浓缩，剩余物用甲醇-二甲基甲酰胺结晶，得西地那非，收率88%，熔点187～189℃。





方法 2：在叔丁醇钾存在下，化合物（Ⅹ）在丁醇中回流 8h，得到西地那非，收率 90.2%。



**用途** 为 V-磷酸二酯酶抑制剂，用于治疗勃起机能障碍。

**生产厂家** 美国辉瑞（Pfizer）集团公司生产，1998 年在美国首次上市。

**参考资料** [1] Bell A S, Brown D and Terrett N K. Pyrazolopyrimidinone antianginal agents. EP 463756, 1992-01-02; [2] Dunn P J and Wood A S. Process for preparing sildenafil. EP 812845, 1997-12-17

20 化学工业出版社组织编写. 中国化工产品大全 中卷. 北京：化学工业出版社，1994年7月（1995年6月重印）
21 王泽民主编. 当代结构药物全集. 北京：北京科学技术出版社，1993年7月
22 蒋太富主编. 简明实用药物手册. 成都：四川科学技术出版社，1996年
23 于贤才主译. 临床药物大典. 青岛：青岛出版社，1994年12月
24 赵克健主编 国家基本药物手册. 天津：天津科学技术出版社，1997年4月
25 戴德银主编 实用新药特药手册. 第二版 北京：人民军医出版社，1997年3月
26 王书勤主编 世界有机药物专利制备方法大全 第一卷. 北京：科学技术文献出版社，1996年5月
27 奚若明，张明国主编. 中国化工医药产品大全 第一卷. 北京：科学出版社，1991年6月
28 奚若明，张明国主编. 中国化工医药产品大全 第二卷. 北京：科学出版社，1990年12月
29 奚若明，张明国主编. 中国化工医药产品大全 第三卷. 北京：科学出版社，1991年6月
30 奚若明，张明国主编 中国化工医药产品大全 第四卷 北京：科学出版社，1992年3月
31 章思规主编. 精细有机化学品技术手册 上册. 北京：科学出版社，1991年
32 章思规主编. 精细有机化学品技术手册 下册. 北京：科学出版社，1992年
33 章思规主编. 实用精细化学品手册 有机卷上. 北京：化学工业出版社，1996年6月
34 章思规主编. 实用精细化学品手册 有机卷下. 北京：化学工业出版社，1996年6月
35 戴庆骏主编. 中国制药工业产品购买指南. 北京：中国医药科技出版社，1997年5月
36 《中国化工商品大全》编委会. 中国化工商品大全 上册. 北京：中国物资出版社，1988年10月
37 《中国化工商品大全》编委会. 中国化工商品大全 下册. 北京：中国物资出版社，1989年6月
38 《中国化工商品大全》编委会. 中国化工商品大全 增补本. 北京：中国物资出版社，1993年6月
39 张宝琳，马德昌主编. 中国化工产供销大全 北京：化学工业出版社，1994年11月（1996年4月重印）
40 越世明，徐宏才主编. 中国化工产品供销手册. 北京：化学工业出版社，1993年9月
41 中国化工信息中心主编. 中国化工产品目录 原料篇. 第六版. 北京：原子能出版社，1997年9月
42 国家医药管理局医药工作情报中心站，国际医药服务公司编. 世界新药. 北京：中国医药科技出版社，1987年
43 彭司勋主编. 药物化学. 北京：化学工业出版社，1988年6月（1994年4月重印）
44 闻韧主编 药物合成反应. 北京：化学工业出版社，1988年6月
45 朱淬砺主编. 药物合成反应. 北京：化学工业出版社，1982年1月（1987年6月重

印）
46 俞文和主编 新编抗生素工艺学. 北京：中国建材工业出版社，1996 年 9 月
47 邬行彦等主编. 抗生素生产工艺学. 北京：化学工业出版社，1994 年 10 月
48 俞文和，杨纪根主编. 抗生素工艺学. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1988 年 9 月

澳克台啶 02410
巴布特罗 07110
巴夫龙 04309
巴活朗 04309
巴尼地平 08316
巴嗪普令 05419
巴泽若宁 05419
白呋唑 02214
班布特罗 07110
半富马酸扎莫特罗 08113
棒酸 01147
保肤灵 15102
贝凡洛尔 07212
贝那普利 08425
贝尼地平 08314
贝帕雷地 08318
贝前列素 12110
倍卤醇丙酸酯 14415
倍美多心安 07210
倍他洛尔 07210
倍他索洛尔 07210
本可松 04309
苯丁酯脯酸 08114
苯磺阿曲库铵 04308
苯磺酸阿曲库铵 04308
苯咪唑嗪 10118
苯哌咪唑酮 10118
苯乙内双胺博莱霉素 01408
苯酯丙脯酸 08414
比生群 03402
比索洛尔 07216
吡格列酮 14510
吡喹酮 06111
吡嗪司特 11312
吡那地尔 08428
吡嗪哌酯 05512
吡柔比星 01605
吡西卡尼 08215
吡扬平 09009
必卡鲁胺 03409
必桑那 03102
苄内咯 08318
苄磺多氟啶酸 02304
苄氯贝特 08308
苄普地尔 08318
表阿霉素 01603
表柔比星 01603
丙泊酚 04108
丙丁酚 08516
丙二胺四乙酰亚胺 03403
丙二胺亚胺 03403
丙卡特罗 07113
丙硫苯咪唑 06109
丙硫丙咪唑 06109
丙硫咪唑 06109
丙帕他莫 05109
丙酸地泼罗酮 14414
丙酸氟替卡松 14412
丙酸乌倍他索 14415
丙戊茶碱 05521
丙亚胺 03403
丙氧苯咪胺酯 06110
丙氧咪唑 06110
波吲洛尔 07222
泊拉得可 05224
布康唑 02209
布纳唑嗪 08410
布尼洛尔 07213
布替布芬 05210
布西拉明 05221
布溪那明 05221
拆帕隆 05513
长春地辛 03303
长春花碱酰胺 03503
长春碱酰胺 03303
长春瑞滨 03304
长春酸乙酯 08606
长春西丁 08606
长春西汀 08606
长春乙酯 08606
肠虫清 06109
醋丙甲泼尼龙 14407
醋硫黄金 05220
醋柳愈酯 11203
醋柳酯 11203
醋氯芬酸 05208
醋酸亮氨酰基脯氨酸 03415
醋酸亮丙瑞林 03115
哒唑氧苯 08319
达尔卓潘 13205
达哌拉唑 07224
达哌唑 07224
达山班 13205
达唑氧苯 08319
大扶康 02215
单硝梨醇 08304
5-单硝酸脱水山梨醇酯 08304
单硝酸异山梨酯 08304
氮草胰青霉素 01117
氮草司汀 11308
氮草斯汀 11308
得可霉素 01407
得拉唑沙 03403
德促兴 05313
的卡西林 01113
抵克立得 13206
地丹诺辛 02111
地夫可特 14413
地氟烷 04107
地红霉素 01206
地拉大定 02117
地拉呋定 02117
地拉普利 08422
地来洛尔 07223

地诺帕明 08111
地泼罗酮丙酸酯 14114
地泼罗酮丙酯 14414
地佐辛 05313
碘代酚 02113
碘克沙醇 15309
叠氮脱氧胸苷 02109
叠氮胸苷 02109
丁苯酞心安 07213
丁螺环酮 05438
丁螺旋酮 05438
丁萘酮心安 07207
丁酸丙酸氢化可的松 14111
丁酸丙酸氢可的松 14411
丁酰心安 07207
度洛西汀 05435
度哌酮 12204
多非利特 08217
多氟啶酸 02301
多库氯铵 04313
多拉司琼 12209
多劳喜动 05423
多罗西汀 05433
多纳西隆 12209
多潘立酮 12204
多培沙明 08112
多沙唑嗪 08412
多索茶碱 11305
多西氟尿啶 03207
多紫杉醇 03307
噁喹氟哌酸 02316
恩丙茶碱 11305
恩卡胺 08212
恩卡尼 08212
恩洛铂 03407
恩络铂 03407
恩那普利 08411
恩纳普利 08414
恩前列素 14103
恩他卡朋 05625
二苯美仑 05618
二苯美伦 05618
二联吡啶酮 08106
二硫卡钠 02115
二氯苯吡啶 08308
法倔唑 03412
法罗培南 01150
法莫替丁 10202
法莫替定 10202
法舒地尔 08723
法昔洛韦 02106
泛昔洛韦 02106
防寒灵 13206
非氨酯 05716
非尔氨酯 05716
非洛地平 08308
非那雄胺 15410
非那甾胺 15410
非诺多泮 08435
费乐地平 08308
芬非那定 10116
芬氟拉明 15407
芬洛多潘 08435
呋硫硝胺 10204
呋喃硝胺 10204
呋肟头孢菌素 01121
氟苯丙胺 15407
氟比洛芬酯 05211
氟吡啶 05316
氟吡汀 05316
氟必定 05316
氟达拉滨 03211
氟啶酸 02303
氟伐他汀钠 08511
氟红霉素 01209
氟卡安 08213
氟卡胺 08213
氟卡尼 08213
氟康唑 02215
氟硫安定 05435
氟罗培南 01150
氟罗沙星 02310
氟马西尼 15206
氟马泽尼 15206
氟莫头孢 01155
氟哌酸 02305
氟嗪酸 02316
氟司喹南 08127
氟他胺 03416
氟他米特 03416
氟替卡松丙酸酯 14412
氟托西泮 05436
氟托溴铵 09010
氟西汀 05421
氟硝丁酰胺 03416
氟氧头孢 01155
福仑 04105
福马特罗 07108
福美斯坦 03418
福美坦 03418
福莫待若 07108
福莫司汀 03120
福莫特罗 07108
福提霉素 A 01308
福辛普利 08424
福耶 12401
复达欣 01128
富吉霉素 01212
钆双胺 15310
钙泊三醇 15104
高舍瑞林 03209
戈舍瑞林 03209
格列吡嗪 14509
格列美脲 14509
格帕沙星 02315
吏普洛韦 02105

古斯利姆 15421
胍立莫司 15421
呱西替柳 11203
核萘甲胺 02218
含珠停 14307
环孢菌素 A 01406
环孢素 C1406
环吡司 02221
环吡司胺 02221
环吡酮 02221
环吡异喹酮 05111
环丙贝特 08507
环丙氟哌酸 02306
环丙沙星 02306
环己吡酮氨乙醇 02221
环己吡酮羟乙胺 02221
环己吡酮羟乙胺盐 02221
环匹罗司 02221
环匹罗司胺 02221
环氧洛芬 05213
环氧司坦 14310
环氧斯坦 14310
曲拉西坦 05611
活宁 04105
肌司松 04310
吉非贝齐 08509
吉非罗齐 08509
己卓铂 03406
己酮茶碱 05620
己酮异可碱 05620
加巴喷丁 05717
加贝酯 12401
甲苯胰脲 12302
甲氟哌酸 02309
甲脯吡酮 08106
甲红霉素 01208
甲磺胺心定 07208
甲磺喹琳 10202
甲磺酸加贝酯 12401
甲基红霉素 01208
甲基金刚烷甲胺 02102
甲泼尼龙丙乙酯 14407
甲氯吡酮 08106
甲氯咪胺 10201
甲氯咪胍 10201
甲巯丙脯氨酸 08413
甲巯丙脯酸 08413
甲硝呋胍 10204
甲氧乙心安 07209
降压宁 08409
角鲨胺 14417
金诺芬 05220
腈波斯坦 14310
酒石酸美多洛尔 07209
酒石酸美多心安 07209
酒石酸美托洛尔 07209
菌必治 01119
卡波铂 03404
卡泊三醇 15104
卡铂 03404
卡地沙坦 08410
卡肌宁 04308
卡兰 08606
卡芦莫南 01156
卡鲁莫南 01156
卡麦角林 15119
卡莫司他 12403
卡莫他特 12403
卡屈拉嗪 08432
卡屈嗪 08432
卡托普利 08413
卡维地洛 07214
开搏通 08413
开链鸟嘌呤核苷 02103
开糖环鸟苷 02103
凯复定 01128
坎地沙坦 08410
康泰必妥 02316
康维脑 08606
糠酸莫美达松 14409
糠酸莫米松 14109
糠酸莫米他松 14409
抗癌 173 03403
抗螨敏 06109
抗孕酮 14307
科素亚 08436
克红霉素 01208
克拉霉素 01208
克拉曲宾 03213
克拉屈滨 03213
克拉维酸 01147
夸西泮 05435
喹那普利 08418
拉米夫定 02110
拉莫三嗪 05709
拉诺康唑 02207
拉坦前列素 14107
拉西地平 08315
拉扎贝胺 05711
拉唑沙 03403
米多克罗米 11307
来氟米特 05223
来曲唑 03411
赖诺普利 08416
兰诺康唑 02207
兰索拉唑 12105
兰替特噻 03214
郎索那唑 12105
劳卡胺 08214
劳卡尼 08214
劳诺昔康 05216
雷洛昔芬 15413
雷米普利 08420
雷莫司汀 03119
雷尼替丁 10204
雷诺氮芥 03119
雷佐生 03403

蒽芦心安 07212
力抗梓 13206
利喘贝 11313
利达脉 12302
利福布丁 01502
利福布汀 01502
利福喷丁 01503
利福喷汀 01503
利福昔明 01504
利鲁唑 15418
利洛唑 15418
利马前列 14106
利马前列素 14106
利马司特 14106
利马扎封 05514
利美尼定 08431
利谋迪平 08306
利哌利酮 05416
利培酮 05416
利普安 03413
联苯苄唑 02211
联哌喜树碱 03308
亮丙瑞林 03415
磷西洛普利 08424
磷西洛谱利 08424
膦甲酸钠 02114
硫康唑 02206
硫霉素 01146
硫普罗宁 12501
硫酞酸 05206
芦氟沙星 02319
卤泛曲林 06113
卤泛群 06113
卤加比 05718
卤甲松 14410
卤米松 14410
氯氨苄头孢菌素 01126
氯苯哌酰胺 12303
氯苯扎利 05209
氯吡格雷 13210
氯吡拉敏 05415
氯苄嘧啶 13206
氯苄嘧哌啶 13206
氯苄嘧唑啶 13206
氯卡胺 08214
氯康唑 02210
氯克律 08211
氯克罗孟 13213
氯雷他定 10114
氯尼达明 03414
氯诺昔康 05216
氯哌噻吨 05408
氯匹格雷 13210
氯羟丙胺铂 03405
氯噻吨 05408
氯沙坦 08436
氯碳头孢 01154
仑氨苄西林 01115
仑氨卡西林 01115
仑氨西林 01115
罗氟酸 02307
罗格利酮 14514
罗洛列酮 14514
罗红霉素 01207
罗库溴铵 04312
罗拉碳头孢 01154
罗力得 01207
罗莫肽 15409
罗莫泰德 15409
罗哌卡因 04211
罗匹尼罗 05714
罗普瑞酮 08107
罗沙前列醇 14104
罗沙替丁 10203
罗他霉素 01211
螺氮葵嘧哌嗪 05438
螺哌啶利福霉素 S 01502
螺普利 08415
螺佐呔酮 12114
洛伐他汀 08510
洛非西定 15209
洛开酰胺 08214
洛美氟哌酸 02307
洛美沙星 02307
洛米茶碱 05620
洛尼达酸 03414
洛哌丁胺 12303
洛赛克 12104
洛索洛芬 05213
络活喜 08311
马布台诺 07107
马布特罗 07107
马洛替酯 12502
马尼地平 08313
马沙拉嗪 12108
马索罗酚 15106
马索罗考 15106
吗丁啉 12204
吗拉西嗪 08211
吗啉氯酰胺 05420
吗氯贝胺 05420
美喘清 07113
美罗昔康 05217
美洛昔康 05217
美沙拉秦 12108
美他西泮 05437
美西林 01117
咪苯嗪酮 08109
咪达普利 08417
咪葸二脒 03402
咪唑醚芳酸 08319
米非司酮 14307
米库氯铵 04314
米力农 08106
米利酮 08106
米那司酮 14307
米索普鲁斯托尔 14102

米索前列醇 11102
米特福辛 03212
米特福新 03212
脒青霉素 01117
密索普托 14102
莫雷西嗪 08211
莫罗酰胺 05120
莫美他松糠酸酯 14409
莫匹罗星 01607
莫瑞西嗪 08211
莫沙帕明 05415
莫索尼定 08429
莫特司特 11317
莫西沙星 02313
那法瑞林 14206
那若平 04211
纳美芬 15208
奈多罗米 11307
奈法唑酮 05423
奈非西坦 05612
奈夫拉平 02121
奈韩西坦 05614
奈莫必利 05413
奈替米星 01307
奈韦拉平 02121
萘多罗米 11307
萘法林 14206
萘夫替芬 02218
萘呋胺 08607
萘呋胺酯 08607
萘莫司他 12402
萘特芬 02218
脑复智 05610
脑康酮 05611
尼伐地平 08312
尼非西坦 05612
尼可地尔 08321
尼拉西坦 05614
尼鲁米特 14207
尼美舒利 05219
尼莫地平 08306
尼普地洛 07220
尼普洛尔 07220
尼群地平 08305
尼索地平 08307
尼扎替丁 16205
尼唑苯酮 05619
诺菲呋酮 05225
诺氟沙星 02305
诺衡 08509
诺科隆 04310
诺宽隆 04310
诺库隆 04310
诺尼达明 03414
帕楚沙星 02318
帕拉米噻唑 05712
帕罗西丁 05426
帕罗西汀 05426
帕米膦酸 15415
帕秦克隆 05441
帕扉膦酸 15415
帕瑞唑胺 15405
哌吡氮平 09009
哌吡草酮 09009
哌库溴铵 04311
哌仑西平 09009
哌罗司特 11312
哌双咪酮 12204
哌西替柳 11203
哌西替沙 11203
哌昔洛韦 02104
哌乙苯醚 08212
派米霉素 01408
潘多拉唑 12106
潘佛隆 04309
潘冠罗宁 04309
潘坎郎宁 04309
潘库罗宁 04309
潘库溴铵 04309
泮库溴铵 04309
泮托拉唑 12106
泮托帕唑 12106
培垛普利 08421
培氟哌酸 02309
培氟沙星 02309
培高利得 05617
培高利特 05617
培洛霉素 01408
喷司他丁 03210
喷妥司汀 03210
喷昔洛韦 02104
皮斯卡胺 08215
匹米霉素 01408
匹莫苯 08111
泼尼卡酯 14416
扑尔虫 06109
普伐他汀 08513
普拉克索 05712
普劳诺托 12112
普乐舒定 14205
普鲁泊福 04108
普罗布考 08516
普罗弗尔 04108
普罗加比 05718
普瑞博思 12103
七氟烷 04106
七氟异内甲醚 04106
齐多夫定 02109
齐拉西酮 05417
齐留通 11318
齐罗噻尿 11318
前列地尔 14101
前列环素 14108
前列腺素 $E_1$ 14101
强壮霉素 01308
羟苯哌嗪 11108
羟苄磺唑头菌素 01129

羟西哌嗪 11108
羟哌唑头孢菌素 01125
羟戊酰胺青霉素 01114
羟乙氧甲乌嘌呤 02103
青霉砜 01152
青霉烷砜 01152
青霉烷砜酸 01152
氯双吡酮 08106
α-巯基丙酰L氨酸 12501
巯甲丙脯酸 08413
曲伐沙星 02314
曲格列酮 14508
曲尼司特 11313
曲普派特 12111
屈唑昔康 05218
屈噁喜康 05218
屈西多巴 08431
屈昔多巴 08431
屈昔康 05218
去氟司特 14413
去氟烷 04107
去甲氨噻肟头孢菌素 01127
去甲酰氧甲基唑肟头孢菌素 01127
去羟肌苷 02111
去氧氟尿苷 03207
去氧孕烯 14308
去乙酰长春花碱酰胺 03303
泉多普利 08426
群多普利 08426
肉桂氨茴酸 11313
如氟沙星 02319
瑞巴派特 12116
瑞吡司特 11310
瑞芬太尼 05312
瑞格列奈 14515
瑞曼尼定 08431
瑞莫必利 05412
瑞哌格列尼 14515
瑞司哌酮 05416
瑞斯哌东 05416
瑞托那韦 02120
瑞托纳韦 02120
塞拉司特 11316
塞利洛尔 07219
塞曲司特 11316
塞他司汀 10109
塞替普林 05428
噻吩喜康 05215
噻加比 05719
噻加宾 05719
噻甲酸肟头孢菌素 01128
噻氯匹定 13206
噻氯匹啶 13206
噻美尼定 08430
噻莫地尔 08324
噻奈普汀 05427
噻诺美林 09012
噻帕西酮 05418
噻托溴铵 09011
噻肟单酰胺菌素 01148
噻肟唑头孢 01124
三氟沙星 02310
三卤米他松 14410
三维康 02215
三唑巴坦 01153
三唑克坦 01153
三唑烷砜 01153
森司曼 14311
沙格康唑 02217
沙丙蝶呤 15414
沙氟沙星 02312
沙康唑 02217
沙奎那韦 02118
沙美特罗 07111
沙普蝶呤 15414
善得胃 10201
舍他康唑 02212
舍吲噪 05409
世福素 01131
适普灵 02306
适确得 14410
枢复宁 12205
叔丁喘安 07109
叔哌丁醇 10115
舒巴克坦 01152
舒巴坦 01152
舒林酸 05206
舒马普坦 05315
舒马曲坦 05315
舒他西林 01118
双胺镉 15310
双胺心安 07219
双丙酸阿氯米松 14408
双季松龙 04309
双唑纳韦 02118
双异丙酚 04108
顺二氨环丁烷羧酸铂 03404
13-顺式维A酸 15102
司氟沙星 02308
司莫地尔 08324
司帕沙星 02308
司普替林 05428
司他夫定 02108
司他斯汀 10109
斯伐他汀 08512
苏灵大 05206
羧噻吩青霉素钠 01113
索他洛尔 07208
他卡西醇 15105
他克林 05622
他克莫司 01212
他利克索 05713
他扎司特 11311

维可力农 08110
伟哥 15423
胃安太 10204
胃安太定 10204
胃狄平 09009
胃舒达 10202
文拉法辛 05432
闻得星 03303
翁丹色创 12205
翁丹西隆 12205
翁旦斯隆 12205
沃尔得片 02310
乌倍他索内酸酯 14415
无环鸟苷 02103
无环鸟嘌呤 02103
无环鸟嘌呤核苷 02103
武夷霉素 01308
西艾克 03303
西苯唑啉 08216
西布曲明 15408
西地那非 15423
西拉普利 08419
西洛他唑 13212
西咪替丁 10201
西米替丁 10201
西尼必利 12115
西尼地平 08317
西曲酸酯 12117
西沙必利 12103
西司他丁 01151
西酞普兰 05429
西替利嗪 10113
西托溴铵 04315
希司必隆 05438
昔多呋韦 02107
息肉素 14307
息斯敏 10117
息隐 14307
悉复欢 02306
喜克溃 14102
先锋必 01125
先锋必素 01125
先锋哌酰 01125
先锋哌唑酮 01125
腺苷 08220
腺呤配糖 08220
腺尿环核苷 08220
腺嘌呤核苷 08220
香菇多糖 03305
消炎痛酯酯 05204
消炎痛法昵酯 05203
硝苯甲氧乙基异丙啶 08306
硝苯甲乙吡啶 08305
硝苯乙吡啶 08305
硝苯异丙啶 08307
硝酸奥昔康唑 02213
硝酸芬替康唑 02211
硝酸肟康唑 02213
缬沙坦 08438
辛伐他汀 08512
新菌灵 01122
信法丁 10202
溴长春胺 05623
溴化吡哌考尼 04311
溴化双哌雄双酯巴太龙 04309
溴化万科罗宁 04310
溴环己胺醇 11204
溴莫尼定 07106
溴莫普林 02415
溴替唑仑 05511
亚胺-159 03403
亚胺硫霉素 01149
亚胺培南 01149
亚胺配能 01149
亚胺碳青烯 01149
亚砜咪唑 12104
亚马佐旦 08109
亚砷那唑 02216
3-亚硝基苯甲酰胺 02122
盐酸阿夫唑嗪 08111
盐酸氨磺洛尔 07218
盐酸贝叁克酯 12113
盐酸苄奈酸酯 12113
盐酸布那唑嗪 08410
盐酸布昔萘芬 02220
盐酸丁萘芬 02220
盐酸格拉司琼 12206
盐酸格雷西龙 12206
盐酸格雷西隆 12206
盐酸金刚乙胺 02102
盐酸齐诺康唑 02208
盐酸舍曲林 05431
盐酸舒托必利 05411
盐酸四喃唑嗪 08409
盐酸替拉西泰 08221
盐酸替拉西嗪 08221
盐酸替利洛尔 07221
盐酸替索洛尔 07221
盐酸帕洛泰 05615
盐酸佐柔比星 01604
氧苯达唑 06110
氧氟沙星 02316
氧哌羟苯唑头孢菌素 01125
氧哌嗪头孢 01125
伊波格雷 13208
伊布利特 08218
伊达比星 01606
伊拉地平 08309
伊立替康 03308
伊洛前列素 08322
伊马唑旦 08109
伊马唑啶 08109
伊米配能 01149
伊米普利 08417

伊普黄酮 15412
伊曲康唑 02216
伊索拉定 12107
伊维菌素 06112
依巴斯汀 10111
依苯昔酮 05621
依比沙坦 08439
依布格雷 13208
依布拉特 11304
依布司特 11314
依氟鸟氨酸 06114
依拉地平 08309
依立雄胺 14204
依硫磷酸 15207
依米替氟 03206
依那普利 08111
依诺沙星 02303
依诺昔酮 08108
依帕司他 14512
依普黄酮 15412
依普罗沙坦 08437
依普瑞丰 15412
依普沙坦 08437
依普酰胺 14204
依前列醇 14108
依曲康唑 02216
依他佐辛 05314
依托度酸 05207
依西美坦 03419
依昔苯酮 05624
胰苷 08220
乙哌酸 05207
乙基西梭霉素 01307
乙基紫苏霉素 01307
乙吗噻嗪 08211
乙嘧替氟 03206
乙酸-丙酸甲基泼尼松龙 14407
乙酸罗沙替丁 10203
异丙胺铂 03405
异丙铂 03405
异吲哚喹宁 07113
异丁司特 11314
异氟醚 04105
异氟烷 04105
异帕米星 01310
异曲特酯 15102
异山梨醇 5-单硝酸酯 08304
异维甲酸 15102
异维 A 酸 15102
异氟氯甲乙醚 04105
易米达坦 08417
益帕瑞司特 14512
吲地那韦 02119
吲地纳韦 02119
吲哚布芬 13204
吲哚布洛芬 13204
吲哚美辛法呢酯 05203
茚氯嗪 05615
英卡胺 08212
英洛菲林 11305
悦宁定 08414
孕二烯酮 14309
孕三烯酮 14208
扎夫司特 11315
扎托洛芬 05214
扎西他滨 02112
帖诺美林 09012
折尼铂 03408
酯洛尔 07211
珠氯噻吨 05408
柱晶白霉素 A。 01211
紫杉醇 03303
棕榈胆磷 15411
棕榈酸考福西利 15411
组氨瑞林 15417
组胺瑞林 15417
左布诺洛尔 07207
左氟沙星 02317
左卡巴斯汀 10112
左舒必利 05410
左西孟旦 08113
左旋氧氟沙星 02317
左氧氟沙星 02317
左乙拉西坦 05613
佐卡司汀 10112
佐尼沙胺 05710
佐匹克隆 05512
唑吡坦 05440
唑利洛芬 05214
唑尼沙胺 05710

Aerrane 04105
Aerugipen 01113
AF-1890 03414
AF-2139 07224
Afema 03412
Aflodac 05206
AG-1749 12105
AG 629 12111
AG EE-623 ZW 14515
Aggrastat 08320
AGN-190342 07106
AGN-190342 LF 07106
Agon 08308
Agopton 12105
Agrylin 13209
AH 19065 10204
AHB-DKB 01309
AHPrBP 15415
Airtal 05208
Ajicef 01134
Ajinomoto 03305
Alacepril 08423
Alapril 08416
Albendazole 06109
Albert-285 05621
Alclometasone Dipropionate 14408
Alegysal 11312
Alendronic Acid 15416
Alendros 15416
Alerlisin 10113
Aleviatin 05710
Alfacet 01126
Alfadil 08412
Aliatil 01126
*Alfoten* 08411
Alfuzosin Hydrochloride 08411
Alganex 05215
Alginor 04315
Algocetil 05206
Alitrix 12103
Alindapril 08422
Alizapride 12203
Allegra 10116
Allergodil 11308
Allerplus 10115
Alloca 14105
Almarl 07215
Almarytm 08213
Almeta 14408
Alminoprofen 05212
Alnert 05618
ALO-2145 07112
Alopresin 08413
Alphagan 07106
Alpidem 05439
Alprostadil 14101
Alredase 14511
Altace 08420
Altat 10203
AM-715 02305
AM-725 02309
AM-833 02310
AMA 1080 01156
Amasulin 01156
Ambien 05140
Ambril 11204
Ambroxol 11204
Ambuterol 07107
Amdinocillin 01117
Amekrin 03208
Amfamox 10202
Amfebutamon 05430
Amfebutamone 05430
Amifostine 15207
*p*-Aminoclonidine 07112
Aminomux 15415
*m* Aminosalicylic acid 12108
Amlexanox 11309
Amlodipine 08311
Amoban 05512
Amorolfine 02222
Amosulalol Hydrochloride 07218
Amovane 05512
Amoxanox 11309
Amprace 08414
*m*-AMSA 03208
Amsacrine 03208
Amsakrin 03208
Amsidyl 03208
Amycor 02214
Anagregal 13206
Anagrelide 13209
Anandron 14207
Ananxyl 05439
Anaptivan 01121
Anastrozole 03413
Andozac 15410
Anexate 15206
Angopril 08318
Aniracetam 05611
Ansatipine 01502
Ansial 05438
Ansicod 05438
Ansimar 11306
Anthelcide EQ 06110
Antra 12104
Anzemet 12209
Aplace 12111
Aplonidine 07112
Apocard 08213
Apraclonidine 07112
Aranidipine 08310
Arava 05223

Arbekacin 01309
Arduan 04311
Aredia 15415
Argatroban 13211
Argipidine 13211
Arial 07111
Arimidex 03413
Arkin 08110
ARL 07215
Aromasin 03419
Aropax 05426
Arotinolol 07215
Arret 12303
Artex 07217
Artexal 07217
Arthrobid 05206
Arthrocine 05206
Artribid 05206
5-ASA 12108
Asacol 12108
Asacolitin 12108
AS E 136 01206
ASL 8052 07211
ASPC 01114
Aspoxicillin 01114
Assoral 01207
Astat 02207
Astemisan 10117
Astemizole 10117
Astromicin 01308
AT-2266 02303
AT-4140 02308
AT 877 08323
Atacand 08440
Atelec 08317
Atock 07108
Atorvastatin 08514
Atovaquone 02116
Atracurium Besilate 04308
Atracurium Besylate 04308
Aulin 05219
Auranofin 05220
Aureotan 05220
Auromyose 05220
Aurorix 05420
Avan 05616
Avandia 14511
Avelox 02313
AW-105-843 02218
Axepim 01143
Axid 10205
Axoren 05438
AY-22469 14104
AY-24236 05207
AY-27773 14511
AY-62021 05408
Azacort 14413
Azactam 01148
Azantac 10204
Azasetron 12208
Azelastine 11308
Azeptin 11308
Azimilide 08219
Azithromycin 01210
Azitrocin 01210
Azodisal 12107
Azodisal Sodium 12107
Azolmen 02214
Azonam 01148
Azopt 15405
Azosemide 15406
AZT 02109
Aztec 02109
Azthreonam 01148
Aztreon 01148
Aztreonam 01148
Ba 168 15209
Ba 679 09011
Ba-598Br 09010
Ba 679 BR 09011
Baccidal 02305
Bacimex 01118
Bactidan 02303
Bactoderm 01607
Bactroban 01607
Bambec 07110
Bambuterol 07110
Banan 01136
Barazan 02305
Bareon 02307
Barnetil 05411
Barnidipine 08316
Barnotil 05411
Bastel 10111
Batrafen 02221
Baycip 02306
Bay e 5009 08305
BAY e 9736 08306
BAY f4975 05204
Bay g 5421 14513
Bay h 4502 02214
Bay k 5552 08307
Baymycard 08307
Bay o 9867 02306
Bayotensin 08305
Baypress 08305
Bay q 3939 02306
Bazinaprine 05419
BBS 1067 01141
(−) BCH-189 02110
BD-40A 07108
BDF-5895 08429
BE-A509U 02109
Bec 08310
Beclipur 08508

Beclobrate 08508
Bedriol 02214
Befaprost 12110
Beloc 07209
Benazepril 08425
Benexate Hydrochloride 12013
Benidipine 08314
Bepadin 08318
Bepridil 08318
Beraprost 12110
Bespar 05438
Bestcall 01121
Beta-Cardone 07208
Betagan 07207
Betaloc 07209
Betamaze 01152
Betapace 07208
Betaxolol 07210
Bethacil Orale 01118
Betoptic 07210
Betoptima 07210
Betriol 07213
Bevantolol 07212
6*R*-$BH_4$ 15414
B-HT 920 05713
Biaxin 01208
Bicalutamide 03409
Bifemelane 05618
Bifonazole 02214
Biltricide 06111
Bilutac 06109
Biocidin 01121
Biofenac 05208
Biofurex 01121
BIOLF-62 02105
Biomag 10201
Bioperazone 01125
Biopten 15414
Bioxima 01121
Biozolene 02213
Biphenabid 08516
BI-RG-587 02121
Bisantrene 03402
Bisbid 08516
Bisoprolol 07216
Bisphenabid 08516
Bitensil 08411
Blox 12303
BM-13505 13205
BM 14190 07214
BMS-181173 15421
BMS-186295 08439
BMY-13751 05424
BMY-26517 11312
BMY-27857 02108
BMY 28100 01141
BMY 28100 03 800 01111
BMY-28142 01143
BMY-28267 01141
BMY-28488 01130
BMY-30056 14415
BOF A2 03206
Bonalfa 15105
Bopindolol 07222
Bradycor 05224
Brek 12303
Brethaire 07109
Brethine 07109
Brevibloc 07211
Bricanyl 07109
Briem 08425
Brimonidine 07106
Brinzolamide 15405
Britlofex 15209
BRL-14151 01147
BRL-17421 01116
BRL 2288 01113
BRL 29060 05426
BRL 39123 02104
BRL 42810 02106
BRL-39123A 02104
BRL-43694A 12206
BRL 4910A 01607
Broact 01120
Brodimoprim 02415
Brometazepam 05437
Broncaspin 11203
Broncholin 07107
Bronchopront 11204
Bronica 11316
Brotizolam 05511
Brovincamine 05623
Brumetidine 10201
Brumixol 02221
BTS-49465 08427
Bucillamine 05221
Bunazosin Hydrochloride 08410
Bunitrolol 07213
Bupropion 05430
Buspar 05438
Buspimen 05438
Buspinol 05438
Buspirone 05438
Buspisal 05438
Butaliret 07109
Butenafine Hydrochloride 02220
Butibufen 05210
Butilopan 05210
Butoconazole 02209
Butyrate 08607
BV-26-723 05623
BW 759 02105
BW-33A 04308

BW-A825C 10110
BW A938U 04313
BW B1090U 04314
BW B759U 02105
BW 270C 10110
BW 430C 05709
BW 566C 02116
BW 566C 80 02116
BW-825C 10110
BW-248U 02103
BW 759U 02105
BY-1023 12106
Bylotensin 08305
4-C 32 13206
53 32C 13206
566C80 02116
C 83 14104
(−)-Cabastine 10112
Cabergoline 15419
Cadral 08432
Cadralazine 08432
Cadraten 08432
Cadrilan 08432
Calcipotriene 15104
Calcipotriol 15104
Calcort 14413
Caldine 08315
Calmaxid 10205
Calslot 08313
Camleed 14103
Camostat 12403
Camostat Monomethanesulfonate 12403
Campto 03308
Candesartan 08440
Capen 12501
Capoten 08413
Captolane 08413
Captopril 08413
Captoril 08413
Carace 08415
Carbacefaclor 01154
Carboplatin 03404
Carboxyterfenadine 10116
Carrinil 03415
Cardace 08420
Cardenalin 08412
Cardiovet 08414
Cardioxane 03403
Cardomec 06112
Cardotek-30 06112
Cardular 08412
Cardura 08412
Carduran 08412
Carfenil 05209
Cargosil 02103
Carguto 08111
Carumonam 01156
Carumonam Sodium 01156
Carvedilol 07214
Carwin 08113
Casodex 03409
Cataclot 13207
Caudaline 13206
Caverject 14101
Cavinton 08606
CAZ 01128
CBDCA 03404
CCA 05209
CCI-15641 01122
CCI-18781 14412
CCRG-81045 03215
2-CdA 03213
67/20 CDR1 14311
Ceclor 01126
Cedax 01142
Cefaclor 01126
Cefamar 01121
Cefatriaxone 01119
Cefazone 01125
Cefbuperazone 01132
Cefcapene Pivoxil 01144
Cefdinir 01130
Cefepime 01143
Cefetamet 01139
Cefixime 01131
Cefixoral 01131
Cefizox 01127
Cefmax 01124
Cefmenoxime 01124
Cefobid 01125
Cefobine 01125
Cefobis 01125
Cefodie 01129
Cefodizime 01137
Cefodox 01136
Cefogram 01125
Cefoneg 01125
Cefonicid 01129
Cefoperazone 01125
Cefoprim 01121
Cefosint 01125
Cefotax 01123
Cefotaxime 01123
Cefotaxime Sodium 01123
Cefotiam 01138
Cefozopran 01145
Cefpimizole 01134
Cefpiramide 01133
Cefpiran 01133
Cefpirome 01120
Cefpodoxime Proxetil 01136
Cefprozil 01141
Cefrom 01120

Cefspan 01131
Ceftazidime 01128
Cefteram 01135
Ceftetrame 01135
Ceftibuten 01142
Ceftm 01128
Ceftin 01122
Ceftix 01127
Ceftizon 01127
Ceftizoxime 01127
Ceftriaxone 01119
Cefumax 01121
Cefurax 01122
Cefurex 01121
Cefurin 01121
Cefuroxime 01121
Cefuroxime Axetil 01122
Cefuzonam 01140
Cefyl 01139
Cefzil 01141
Cefzon 01130
Celance 05617
Celectol 07219
Celeport 05618
Celiprolol 07219
Celiect 10118
Cemix 01124
Cenacert 10118
Censpar 05438
Centchroman 14311
*trans*-Centchroman 14311
Cepazine 01122
Cephoral 01130,01131
Ceratin 08606
CERM-1978 08318
Certomycin 01307
Cervilane 05620
Cesol 06111
Cetapril 08423
Cetirizine 10113
Cetraxate 12117
CFIX 01131
CGP 14458 14415
CGP-32349 03418
CGP-48933 08438
CGP 14221/E 01138
CGS 169494 03412
CGS-20267 03411
CGS-14824A 08425
Chemcef 01123
Chibro-Proscar 15410
Chibroxin(e) 02305
Chibroxol 02305
CHID 03405
Chimono 02307
8-Chlorocarbochromen 13213
2-Chloroflumethasone 14410
Chlortenoxicam 05216
CHX 100 15106
CHX-3673 11309
CI-775 07212
CI-825 03210
CI-880 03208
CI-906 08418
CI-912 05710
CI 914 08109
CI-919 02303
CI-945 05717
CI-978 02308
CI-981 08514
CI-991 14508
C. I. 14130 12107
Ciatyl 05408
Cibacen 08425
Cibacene 08425
Cibenol 08216
Cibenzoline 08216
Ciclochem 02221
Ciclopirox 02221
Ciclosporin 01406
Cidine 12115
Cidofovir 02107
Cifenline 08216
Ciflox 02306
Cilastatin 01151
Cilazapril 08419
Cilnidipine 08317
Cilopros: 08322
Cilostazol 13212
Ciloxan 02306
Cimal 10201
Cimetag 10201
Cimetidine 10201
Cimetropium Bromide 04315
Cimetum 10201
C. I. Mordant Yellow 5 12107
Cinalong 08317
Cinitapride 12115
Cipralan 08216
Cipramil 05429
Cipril 12103
Ciprinol 02306
Cipro 02306
Ciprobay 02306
Ciprofibrate 08507
Ciprofloxacin 02306
Ciprol 08507
Ciproxan 02306
Ciproxin 02306
Cisapride 12103
Cisatracurium Besylate 04303
Cisordinol 05408

Citalopram 05429
Citirsuma 05206
Citoxid 08607
CL-118523 01140
CL 216942 03402
CL-284635 01131
CL-287110 03407
CL-298741 01153
CL-307579 01153
CL-67310465 03210
Cl-719 08509
Cl-932 01209
Cladribine 03213
Claforan 01123
Claramid 01207
Clarithromycin 01208
Claritin 10114
Clarityn 10114
Clathromycin 01208
Claversal 12108
Clavulanic Acid 01147
CldAdo 03213
Clinoril 05206
Clisundac 05206
Clivoten 08309
Cloconazole 02210
Clopenthixol 05408
α-Clopenthixol 05408
Clopidogrel 13210
Clopidogrel Hydrogensulfate 13210
Clopixol 05408
Clorieromen 13213
Clospipramine 05415
Cl-TMBP 15420
CN-100 05214
Cobiona 10118
Cognex 05622
Colfosceril Palmitate 15411
Compd 469 04105
Compound 112531 03303
Comprecin 02303
Comtess 05625
Concor 07215
Coniel 08314
Corangin 08304
Cordium 08318
Coretec 08107
Coric 08416
Corliprol 07219
Corlopam 08435
Coronu 08304
Corotrope 08106
Corvert 08218
Corwin 08113
Cosmosin 01140
Coversum 08421
Coversyl 08421
Cozaar 08436
CP-0127 05224
CP 45899 01152
CP-45899 2 01152
CP-49952 01118
CP-51974-1 05431
CP 52640-2 01125
CP-52993 01210
CP66248 05205
CP-66248-2 05205
CP-88059 05418
CP-88059 1 05418
CP-99219 02314
CP-99219-27 02314
CPT 11 03308
CPZ 01125
Cravit 02317
Cremin 05415
Crisinor 05220
Crisofin 05220
Crixivan 02119
CRL-10028 05431
Croconazole 02210
Cromocap 13213
Cronizat 10205
CS-045 14508
CS-514 08513
CS-600 05213
CS-684 12112
CS-807 01136
CsA 01406
CT 848 05610
Cupressin 08422
Curocef 01121
Curoxim 01121
Cutivate 14412
CV 11974 08440
CV 2619 05516
CV-3317 08122
CV-4093 08313
CV-4151 13208
Cyater 10115
Cyclo-Prostin 14108
Cyclosporin 01406
Cyclosporin A 01106
Cyclosporine 01406
Cyclosporine A 01406
Cymerin 03119
Cymevan 02105
Cymevene 02105
Cynt 08429
Cytotec 14102
Cytovene 02105
D-18506 03212
D-9998 05316
DA 3177 04315
Dafnegin 02221
Daivonex 15104

Dalgan 05313
Daltroban 13205
Danka 11108
Dapiprazole 07224
Dapropterin 15414
Dardum 01125
Darob 07208
Daruma 05616
Dasten 10118
Dazoxiben 08319
DC-826 08432
DCF 03210
2′-dCF 03210
DDC 02115
ddCyd 02112
ddI 02111
ddIno 02111
DDTC 02115
DE-019 05221
Deacetoxycefotaxime 01139
Decrelip 08509
DEDC 02115
DelDTC 02115
Deflan 14413
Deflazacort 14413
Delten 08305
Delapril 08422
Delavirdine 02117
Delix 08420
Delonal 14408
4-Demethoxydaunomycin 01606
4-Demethoxydaunorubicin 01606
5-O-Demethy.-22,23 dihydroavermectin $A_{1a}$ 06112
Denan 08512
Denopamine 08111
Denosine 02105
2′-Deoxycoformycin 03210
Deoxyspergualin 15421
(±)-15-Deoxyspergualin 15421
Deprodone Propionate 14414
Dermatop 14416
Dermofix 02212
Desacetylvinblastine amide 03303
Desflurane 04107
Desogestrel 14308
Desolone 14414
Detantol 08410
Detensiel 07216
Detrol 15422
Dezacor 14413
Dezocine 05313
DFMO 06114
5′-DFUR 03207
5′-dFUrd 03207
DH-581 08516
DHPG 02105
Di-Actane 08607
Diart 15406
Diblocin 08412
DICA 03414
Dicloguamine 12109
Diclondazolic Acid 03414
Didanosine 02111
Dideoxycytidine 02112
Diflucan 02215
22,23 Dihydroavermectin $B_{1a}$ 06112
22,23-Dihydroavermectin $B_{1b}$ 06112
22,23 Dihydro C-176B 06112
22,23-Dihydro C-076 $B_a$ 06112
1α,24(*R*)-Dihydroxycholecalciferol 15105
1α,24*R* Dihydroxyvitamin $D_3$ 15105
Dilabar 08413
Dilatrend 07214
Dilevalol 07223
Dilevalon 07223
Dimetriose 14208
Dimetrose 14208
Dimitone 07214
Diovan 08438
Dioxyfilline 11306
Dipentum 12107
Diprivan 04108
Dirithromycin 01206
Disodium Azodisalicylate 12107
Disoprivan 04108
Disoprofol 04108
Dispromil 10202
Dissenten 12303
Distaclor 01126
Distaxid 10205
Dithiocarb 02115
Ditiocarb Sodium 02115
Diurapid 15406
DJ-7041 15409
DK-7429 13211
DL-473 01503
DL-8280 02316
DL-458 IT 14413
DM-9384 05612
DMDR 01606

DMMPA 05612
DMP 266 02123
DN-2327 05441
Dobenam 05218
Docetaxel 03307
Dofetilide 08217
Dolac 05222
Dolasetron 12209
Dolasetron Methanesulfonate 12209
Dolmen 05215
Domin 05713
Domperidone 12204
Dopacard 08117
Dopexamine 08112
Dops 08434
Doral 05435
Doridamina 03414
Dormalin 05435
Dorner 12110
Dostinex 15419
Dovonex 15104
Doxacurium Chloride 04313
Doxazosin 08412
Doxazosin Mesylate 08412
Doxfluridine 03207
Doxofylline 11306
Doxophylline 11306
Doyle 01114
DPPC 15411
DQ-2166 07214
DQ 2805 03308
DR 3355 02317
Draganon 05611
Drogenil 03416
Dronen 06111
Dropropizine 11108
Droxar 05218
Droxicam 05218
Droxidopa 08434
DS-4823 08324
D4T 02108
DTC 02115
DU-1219 08423
Dub max 08607
Duloxetine 05433
Duogastral 09009
DUP 753 08436
Du Pont 753 08436
Duramucat 11204
Durapirenz 09009
Dusodril 08607
Dutonin 05424
Duxima 01121
DV-1006 12117
Dynabac 01206
DynaCire 08309
Dynacrine 08309
Dyspamet 10201
DZL-221 05612
E 0659 11308
E-0687 05618
E-1020 08107
E-3128 05218
E3174 08436
E 643 08410
E-851 02208
Ebastel 10111
Ebastine 10111
Ecrinal 08213
Edalene 10201
Edolan 05207
Efavirenz 02123
Effexor 05432
Eflornithine 06114
EGIS 2062 10109
EGYT-2062 10109
Ekonal 05619
Elan 08304
Elantan 08301
Elazor 02215
Eldisine 03303
Elen 05615
Elics 11309
Elisor 08513
Elobact 01122
Elocatin 03406
Elocon 14409
EMBAY8440 06111
Emconcor 07216
Emcor 07216
EMD-33512 07216
Emflex 05204
Emilace 05413
Emitefur 03206
Emonapride 05413
EN-313 08211
Enacard 08414
Enalapril 08414
Enantone 03415
Enapren 08414
Encainide 08212
Endoprost 08322
Enkade 08212
Enkaid 08212
Enoplatin 03407
Enoxacin 02303
Enoxen 02303
Enoximone 08108
Enoxor 02303
Enprofylline 11305
Enprostil 14103
Entacapone 05625
Epalrestat 14512

Epatiol 12501
4′ epi Acriamycin 01603
4′-epi-Doxorubicin 01603
4′-epi-DX 01603
Epirubicin 01603
Epirubicina 01603
Epivir 02110
Epocelin 01127
Epoprostenol 14108
Eposerin 01127,01128
Epostane 14310
Epristeride 14204
Eprosartan 08437
Eptastatin Sodium 08513
Eptazocine 05314
Equitac 06110
Eqvalan 06112
Eril 08323
Escor 08312
EsCort 14416
Eskazole 06109
Esmeron 04312
Esmolol 07211
Esradin 08309
Ethiofos 15207
Ethiotas 15207
Ethmosine 08211
Ethmozin 08211
Ethmozine 08211
Ethylnorgestrienone 14208
1-*N*-Ethylsisomicin 01307
Ethyol 15207
Etodolac 05207
Etretin 15103
EU-1806 08607
EU-5306 02309
Eucardic 07214
Eucardion 03403
Euciton 12204
Euflex 03416
Eulexin 03416
Eunades 03304
Euradal 07216
Eureceptor 10201
Evista 15413
Evoxin 12204
Exacin 01310
Exacor 08216
Exceglan 05710
Excegran 05710
Exelderm 02206
Exemestane 03419
Exfone 05624
Exocin 02316
Exoderil 02218
Exosurf Neonatal 15411
EXP 126 02102
Fadrozole 03412
Falvin 02211
Famciclovir 02106
Famodil 10202
Famodine 10202
Famosan 10202
Famotidine 10202
Famoxal 10202
Famvir 02106
Fanosin 10202
2-F-araA 03211
2-F-ara-Amp 03211
Farecef 01125
Farcston 03410
Farmorubicin 01603
Farom 01150
Faropenem 01150
Fastocin 01145
Fasudil 08323
Fatroximin 01504
FC-1157a 03410
FCE-21336 15419
FCV 02106
FCZ 02215
Felbamate 05716
Felbamyl 05716
Felbatol 05716
Feloday 08308
Felodipine 08308
Femara 03411
Femodene 14309
Femovan 14309
Femstat 02209
Fenfluramine 15407
Fenoldopam 08435
Fenoximone 08108
Fensedyl 10118
Fenticonazole Nitrate 02211
Fentiderm 02211
Fentigyn 02211
Fexofenadine 10116
FG-7051 05426
FI-7045 02212
FI-7056 02212
Fibonel 10202
Fildisin 03303
Finasteride 15410
Finastid 15410
Fisalamine 12108
FK-027 01131
FK-235 08312
FK 482 01130
FK 506 01212
FK-749 01127
FL-1060 01117
FL-113 15412
FLA-731 05412
Flantadin 14413

Flecainide 08213
Fleroxacin 02310
Flixonase 14412
Flixotide 14412
Flobacin 02316
Flociprin 02306
Flodil 08308
Flogovital 05219
Flolan 14108
Flomox 01144
Flomoxef 01155
Floscquinan 08427
Floscquinon 08427
Flovent 14412
Floxacin 02305
Floxil 02316
Floxin 02316
Flubron 09010
Flucinom 03416
Fluconazol 02215
Fluctin 05421
Fludara 03211
Fludarabine 03211
Fluibron 11204
Fluindostatin 08511
Fluixol 11204
Flumadine 02102
Flumarin 01155
Flumark 02303
Flumax 01144
Flumazenil 15206
Flumazepil 15206
Flunase 14412
Fluoxeren 05421
Fluoxetine 05421
Flupirtine 05316
Flurbiprofen Axetil 05211
Flur thromycin 01209
Flurithromicina(sp) 01209
Flutamide 03416
Fluticasone Propionate 14412
Flutoprazepam 05436
Flutron 03207
Flutropium Bromide 09010
Fluvastatin Sodium 08511
Foipan 12403
Fontex 05421
Foradil 07108
Forane 04105
Forene 04105
Forilin 01207
Formestane 03418
Formistin 10113
Formoterol 07108
Fortam 01128
Fortasec 12303
Fortaz 01128
FortimicinA 01308
Fortum 01128
Fosamax 15416
Foscarnet Sodium 02114
Foscavir 02114
Fosenopril 08424
Fosinopril 08424
Fotemustine 03120
Foxetin 05421
FOY 12401
FOY-305 12403
FPL-59002 11307
FPL-60278 08112
FPL-60278AR 08112
FPL-59002KP 11307
FR-13749 01127
FR-17027 01131
FR-34235 08312
FR 900506 01212
Franidipine 08313
(±) FRC 8653 08317
Fugerel 03416
Fujimycin Prograf 01212
Fulgram 02305
Fundyl 14103
Furtulon 03207
FUT-175 12402
Futhan 12402
G-704650 15416
Gabapentin 05717
Gabexate Mesylate 12401
Gabitril 05719
Gabren(e) 05718
Gadodiamide 15310
4-Galloylpyrogallol 05624
Gammaphos 15207
Ganciclovir 02105
Gardrin(e) 14103
Garranil 08413
Gaslon 12109
Gaster 10202
Gasteril 09009
Gastralgin 10203
Gastrax 10205
Gastridin 10202
Gastroloc 12104
Gastromet 10201
Gastronorm 12204
Gastropen 10202
Gastrozepin 09009
GCP-23339A 15415
Gd-DTPA-BMA 15310
Gemfibrozil 08509
Genlip 08509
Gestodene 14309
Gestrinone 14208
Gevatran 08607

Idarubicin 01606
Idebenone 05616
Ifada 10202
Ikorel 08321
Ilomedin 08322
Iloprost 08322
Imazodan 08109
Imbaral 05206
Imdur 08304
IMI-28 01603
IMI 30 01606
Imidapril 08417
Imigran 05315
Imipemide 01149
Imipenem 01149
Imitrex 05315
Imobam 05512
Imodium 12303
Imosec 12303
Imossel 12303
Imovance 05512
Imovane 05512
Imuthio. 02115
Indalapril 08422
Indeloxazine Hydrochloride 05615
Indinavir 02119
Indobufen 13204
Indomethacin Farnesil 05203
Infree 05203
Inhibace 08419
Initiss 08419
Innovace 08414
Invirase 02118
Iodixanol 15309
Iomir 08309
Iopidine 07112
Ipacef 01121
Ipriflavone 15412
Iproplatin 03405
Iprosten 15412
Irbesartan 08439
Irinotecan 03308
Irsogladine 12109
Isbogrel 13208
Isepacin 01310
Isepamicin 01310
ISF-09334 02319
ISF-2469 08432
ISF-2522 05610
Ismo 08304
Isocef 01142
Isoflurane 04105
Isomerde 15407
Isomonat 08304
Isosorbide 5-mononitrate 08304
Isoten 07216
Isotretinoin 15102
Isotrex 15102
Isradipine 08309
Isrodipine 08309
Itraconazole 02216
Itrin 08409
Itrizole 02216
Ivadal 05140
Ivermectin 06112
Ivomec 06112
Jaclacin 01602
JM 8 03404
JM-9 03405
Justor 08419
K-351 07220
K-3920 13204
K-9321 08515
Ka-2547 05437
Kalgut 08111
Kantec 12502
Karsivan 05621
Katadolon 05316
KB-1585 01115
KB-509 05436
KBT-1585 01115
KC 2547 05437
KC 404 11314
Kefadim 01128
Kefamin 01128
Kefazim 01128
Kefazon 01125
Kefral 01126
Kefurox 01121
Keiperazon 01132
Keitim 01120
Kelnac 12112
Kelnal 12112
Kelp 10117
Kenicef 01137
Keoxifene 15413
Keppra 05613
Kerlone 07210
Kesint 01121
Ket 08433
Ketanserin 08433
Ketas 11314
Ketensin 08433
Ketorolac 05222
KF-868 07107
Kinedak 14512
Klacid 01208
Klaricid 01208
Ko-1366 07213
Korec 08418
KP-363 02220
Kredex 07211
KT-3777 01154
KU-54 12111

Lorelco 08516
Lorestat 11511
Lorivox 08214
Lornoxicam 05216
Losartan 08136
Losec 12104
Lotensin 08425
Lotrial 08414
Lovalip 08510
Lovastatin 08510
Lowgan 07218
Loxacor 15209
Loxonin 05213
Loxoprofen 05213
LS-121 08607
LS-519 09009
LS-519-C12 09009
L-105SV 01504
LT-31-200 07222
LTG 05709
L-threo-DOPS 08434
LU-10-171 05429
LU 23-174 05409
Lucelan 05438
Lucrin 03415
Lupron 03415
Luret 15406
Lurselle 08516
Lustral 05431
LY-097964 01139
LY-099094 03303
LY-110140 05421
LY-127809 05617
LY-139037 10205
LY-139481 15413
LY-156758 15413
LY-170053 05414
LY 237216 01206
LY-246708 09012
LY-248686 05433
LY-141B 05617
LY-163892 monohydrate 01154
M & B 39831 03215
MA 144A1 01602
Mabuterol 07107
Macladin 01208
Maghen 09009
Malotilate 12502
Manerix 05420
Manidipine 08313
Manoplax 08427
Maon 12114
Masacin 07113
Masalazine 12108
Masoprocol 15106
Maxaquin 02307
Maxipime 01143
Maxitil 01122
Maxivent 11306
Mazicon 15206
MC-903 15104
MCI-2016 05618
MCI-9038 13211
McN A-2833 08421
McN A-2833-109 08421
McN-JR-35443 10118
MCNU 03119
MD-69276 05423
MD-805 13211
MDL 16455 10116
MDL 17043 08108
MDL-473 01503
MDL-507 01407
MDL 71754 05715
MDL-73147 12209
MDL-9918 10115
MDL 14042A 15209
MDL 73147EF 12209
MDP-Lys(L18) 15409
ME-3737 15420
Mecillinam 01117
Mectizan 06112
Medcrantil 05511
Medoxim 01121
Megacert 12401
Megalocin 02310
Megalone 02310
Melfax 10204
Meloxicam 05217
Metneor 09012
Mentax 02220
Mepirodipine 08316
Mepral 12104
Mepron 02116
Meptin 07113
Meradan(e) 02102
*N*-(α-Mercaptopropionyl) glycine 12501
Meridia 15408
Mesalamine 12108
Mesalazine 12108
Mesasal 12108
Mesulid 05219
Metacam 05217
Metaclazepam 05437
Methazolastone 03215
6-*O*-Methylerythromycin 01208
Methylprednisolone Aceponate 14407
Metodik 10117
Metoprolol Tartrate 07209
Metuc.azepam 05437
Mevacor 08510
Mevalotin 08513

Mevinacor 08510
Mevlor 08510
MF-934 02319
Micoxolamina 02221
Midafenone 05619
Mifegyne 14307
Mifepristone 14307
Milrinone 08106
Miltefosine 03212
Miltex 03212
Minprog 14101
Mioblock 04309
Mirapex 05712
Misoprostol 14102
Mivacron 04314
Mivacurium Chloride 04314
MJ-1999 07208
MJ 9067 08212
MJ-13754 I 05424
MK-0787 01119
MK-208 10202
MK-217 15416
MK-231 05206
MK-366 02305
MK-383 08320
MK-476 11317
MK 521 08416
MK-539 02119
MK-733 08512
MK-791 01151
MK 803 08510
MK-906 15410
MK-933 06112
MK-954 08436
ML-1129 12110
ML-1229 12110
MN 1695 12109
Mnesis 05616
MO8282 05428
Mobactam 01156
Mobic 05217
Mobiflex 05215
Moclamine 05420
Moclobemide 05420
Mod 12201
Modacin 01128
Modalim 08507
Modrasone 14408
Mometasone Furoate 14409
Monacolin K 08510
Monapen 01113
Monicor 08304
Monit 08304
Mono-Cedocard 08304
Monocid 01129
Monocidur 01129
Monoclair 08304
Monocor 07216
Monopril 08424
Monos 02319
Monosorb 08304
Monovent 07109
Montelukast 11317
Moperidone 12204
Mopral 12104
Moracizine 08211
Moricizine 08211
Mosapramine 05415
Motens 08315
Motiax 10202
Motilium 12204
Motosol 11204
Moxifloxacin 02313
Moxonidine 08429
MPC-1304 08310
M-19-Q 01211
MQPA 13211
1589mRB 02309
MSC-0270516 03119
Mucofar 11204
Mucolysin 12501
Mucosan 11204
Mucosolvan 11204
Mucosta 12116
Munobal 08308
Muphoran 03120
Mupirocin 01607
Muroctasin 15409
Musculax 04310
MY-5116 11310
Mycobutin 01502
Mycospor 02214
Mycosporan 02214
Mycoster 02221
Myfungar 02213
Myk 02206
N-5′ 11313
N-696 07221
N-746 05408
NA 872 11204
NA 97 01309
Nacenyl 14206
Nafamostat 12402
Nafamostat Dimethanesulfonate 12402
Nafamstat 12402
Nafarelin 14206
Nafronyl 08607
Naftidrofuryl 08607
Naftifine 02218
Naftifungin 02218
Naftin 02218
NAG 14206
Nalmefene 15208

NSC-256439 01606
NSC-256927 03405
NSC 266046 03406
NSC-296961 15207
NSC-312887 03211
NSC-328002 03211
NSC-337766 03402
NSC-356894 15421
NSC-362856 03215
NSC-609669 03309
NSC 612049 02111
NSC-628503 03307
NSC-105014-F 03213
NSC-118218-H 03211
Nuromax 04313
NVBKW-2307 03304
NY 198 02307
Obedrex 15407
Oceral 02213
Octeniderm 02416
Octenidine 02416
Octenidine Dihydrochloride 02416
Octenisept 02416
Octreotide 03417
Odrik 08426
Oflocet 02316
Oflocin 02316
Ofloxacin 02316
Ofloxacine 02316
Ogast 12105
4-OHA 03418
l-OHP 03406
OKY-046 13207
Olanzapine 05414
Olbemox 08515
Olbetam 08515
Olicard 08304
Oliprevin 08513
Olivin 08414
Olmifon 05434
Olprinone 08107
Olsalazine 12107
OM 805 13211
Ombolan 05218
Omepral 12104
Omeprazen 12104
Omeprazole 12104
Omniflox 02311
Omniscan 15310
Onclast 15416
Ondansetron 12205
Oniria 05435
ONO-1206 14106
ONO-1308 14105
ONO-2235 14512
Onsukil 07113
OP 1206 14106
Opalmon 14106
OPC 12759 12116
OPC-13013 13212
OPC 17116 02315
OPC-2009 07113
OPC-8212 08110
Orange Crush 03402
Oraxim 01122
Orelox 01136
ORF-11676 15208
ORF 17070 15417
Org 2969 14308
Org-9426 04312
Org-NA 97 04309
Org-NC-45 04310
Oriconazole 02216
Ornidyl 06114
Ornoprostil 14105
Oroken 01131
Osten 15412
Osteofix 15412
Otreon 01136
OU-1308 14105
Overal 01207
Oxacarbazepine 05708
Oxalatoplatin 03406
Oxalatoplatinum 03406
Oxaldin 02316
Oxaliplatin 03406
Oxaminozoline 08431
Oxatimide 10118
Oxatomide 10118
Oxazacort 14413
Oxcarbazepine 05708
Oxendolone 14205
Oxibendazole 06110
Oxiconazole Nitrate 02213
Oxiracetam 05610
Oxistat 02213
Oyiconazole 02216
Ozagrel 13207
Ozex 02304
P 071 10113
P-1134 08428
P-0501-A 01209
Paclitaxel 03306
Palux 14101
Pamidronate Disodium 15415
Pamidronic Acid 15415
Panacef 01126
Panaldine 13206
Pancuronium Bromide 04309
Pandel 14411
Panoral 01126
Pansporin 01138
Pansporine 01138

Panspotin F 01138
Pantoprazole 12106
Panzid 01128
Paralergin 01117
Paraplatin 03404
Parizac 12104
Paroxetine 05426
Pathozone 01125
Pavulon 04309
Paxil 05426
Pazinaclone 05441
Pazufloxacin 02318
PB-868Cl 07107
PCV 02104
PD-107779 02303
PD-109452-2 08418
PD-131501 02308
Pect 11204
Peflacine 02309
Peflox 02309
Pefloxacin 02309
Pefloxacine 02309
Pelomecin Sulfate 01408
Pemilaston 11312
Pemirolast 11312
Penciclovir 02104
Penetrex 02303
Penicillanic acid 1,1-dioxide 01152
Pentacard 08304
Pentasa 12108
Pentostatin 03210
Peon 05214
PEP 01408
PEP-Bleomycin 01408
Pepcidina 10202
Pepcidine 10202
Pepdine 10202
Pepdul 10202
Pepleocine 01408
Pepleo Injection 01408
Peplcomycin 01408
Peplocin 01408
Peplomycin 01408
Pepreomycin 01408
Pepticum 12104
Peptol 10201
Peptrax 10202
Peracef 01125
Perenum 05423
Perfan 08108
Perfane 08108
Pergolide 05617
Peridon 12204
Peridys 12204
Perindopril 08421
Periplum 08306
Perisalol 08321
Perketan 08433
Permax 05617
Perocef 01125
Pesos 15407
$PGE_1$ 14101
$PGI_2$ 14108
PGX 14108
Pharmorubicin 01603
Ph-CJ-91B 12107
PhXA-41 14107
Physiotens 08429
Pidorubicin 01603
Pifatidine 10203
Pilsicainide 08215
Pilzcin 02210
Pimobendan 08114
Pinacidil 08428
Pindac 08428
Pinorubicin 01605
Pioglitazone 14510
Pipecurium Bromide 04311
Pipecuronium Bromide 04311
Pirarubicin 01605
Pirenzepine 09009
Piteranometozine 08110
PJ-185 12303
PK 26124 15418
Plaugenol 12112
Plaunotol 12112
Plavix 13210
Ple 1053 15406
Plendil 08308
Pletaal 13212
Plitican 12203
PLM 01408
PN-200-110 08309
Ponderal 15407
Ponderax 15407
Ponderex 15407
Pondimin 15407
Poviral 02103
PR-82/3 05208
Pramace 08420
Pramipexole 05712
Prandin 14515
Praticef 01129
Pravachol 08513
Pravaselect 08513
Pravastatin Sodium 08513
Praxilene 08607
Praziquantel 06111
Prednicarbate 14416
Predmrop 14416
Prelus 07209
Prenalex 07217
Prepulsid 12103
Pres 08414

Prescal 08309
Presmodc 08432
Pretor 01123
Prevex 08308
Prilosec 12104
Primacor 08106
Primbactam 01148
Primil 08416
Prinivil 08416
Pro-Air 07113
Proampide 12116
Probucol 08516
Procadil 07113
Procaptan 08421
Procaterol 07113
Procef 01141
Procylin 12110
Pro-Dafalgan 05109
Proendotel 13213
Proftril 06109
Progabide 05718
Promaxol 07113
Propacetamol 05109
Propentofylline 05621
Propofol 04108
Propulm 07113
Propulsin 12103
Propylenediamine Tetraacetylimide 03403
Prorenal 14106
Proscar 15410
Prosedar 05435
Prostacyclin 14108
Prostacyclin Sodium 14108
Prostaglandin $E_1$ 14101
Prostaglandin $I_2$ 14108
Prostaglandin X 14108
Prostandin 14101
Prostap 03415
Prostetin 14205
Prostide 15410
Prostine VR 1410.
Prostivas 14101
Prozac 05421
*trans* Pseudomonic acid 01607
Pseudomonic acid A 01607
Qari 02319
Quark 08420
Quazepam 05435
Quazium 05435
Querto 07214
Quinapril 08418
Quinazil 08418
Quinodis 02310
R 15889 08214
R 18553 12303
R 2323 14208
R-33812 12204
R-35443 10118
R-41468 08433
R-43512 10117
R-49945 08433
R-50547 10112
R-51211 02216
R-51619 12103
R-64766 05416
R-66905 02217
R-773 01503
R-805 05219
R-818 08213
Raloxifene 15413
Raltitrexed 03214
Ramace 08420
Ramipril 08420
Ramodar 05207
Ranestol 07212
Raniben 10204
Ranidil 10201
Ranimustine 03119
Ramplex 10204
Ranitidine 10204
Ranomustine 03119
Rantudil 05201
Rapinovet 04108
Rapitil 11307
Rapitux 11108
Razoxane 03403
Razoxin 03403
1589RB 02309
1609-RB 01605
1665-RB 01309
Reactine 10113
Rebamipide 12116
Rebriden 08309
Rec 15 1476 02211
Reductil 15408
Regenit 14416
Remantacin(e) Hydrochloride 02102
Remifentanil 05312
Remifentanyl 05312
Renivox 08214
Remoxipride 05412
Reneuron 05421
Renlan 01134
Renitec 08414
Reniten 08414
Renivace 08414
Renormax 08415
Renpress 08415
Renzepin 09009
Repaglinide 14515
Repirinast 11310
ReQuip 05714

Rescriptor 02117
Restar 05436
Restas 05436
13-*cis* Retinoic acid 15102
Retolen 10117
Retrovir 02109
Reumofl 05206
REV 6000A 08422
Reversil 07224
Rev-Eyes 07224
Rexalgan 05215
Rezulin 14508
RGH-1106 01311
RGH-4405 08606
Rheumibis 05204
Rhinolast 11308
Rhythmy 05514
Ribex 11108
Ricamycin 01211
Ridaura 05220
Ridauran 05220
Rifabutin 01502
Rifacol 01504
Rifapentine 01503
Rifaxidin 01504
Rifaximin 01504
Rikamycin 01211
Rilmazafone 05514
Rilmenidine 08431
Rilutek 15418
Riluzole 15418
Rimantadine Hydrochloride 02102
Rimatil 05221
Riodoxol 02113
Risamal 12103
Risperdal 05416
Risperidone 05116
Ritonavir 02120
Rizaben 11313
RMI-17043 08108
RMI-71754 05715
RMI-71782 06114
Ro 10-1670 15103
Ro 10-5970 02415
Ro-10-9070 01117
Ro-11-1163 05420
Ro 12-0068 05215
Ro 13-1042 08214
Ro-13-5057 05611
Ro-13-8996 02213
Ro 13-9297 05216
Ro-13-9904/001 01119
Ro-14-4767/000 02222
Ro-14-4767/002 02222
Ro 15-1788 15206
Ro 15-8074 01139
Ro 15-8075 01139
Ro 17-2301 01156
Ro-19-5247 01135
Ro-19-6327 05711
Ro-21-9738 03207
Ro-22-7796 08216
Ro-23-6240 02310
Ro-31-2848 08419
Ro 31-8959 02118
Ro-31-8959/003 02118
Ro-4-3780 15102
Roaccutane 15102
Rocefin 01119
Rocephin(e) 01119
Rocuronium Bromide 04312
Rofecoxib 05225
Roflual 02102
Rokital 01211
Rokitamycin 01211
Romazicon 15205
Romet 11310
Romglizone 14508
Romurtide 15409
Ronok 14105
Ronoprost 14105
Ropinirole 05714
Ropivacaine 04211
Rosal 14104
Rosaprostol 11104
Rosiglitazone 14514
Rossitrol 01207
Rotondin 15107
Rotramin 01207
Rowasa 12108
Roxatidine Acetate 10203
Roxiam 05412
Roxit 10203
Roxithromycin 01207
RP-27267 05512
RP-54274 15418
RP-54780 03406
RP-56976 03307
RS-21592 02105
RS-35887 02209
RS-37619 05222
RS 44872 02206
RS 84135 14103
RS-94991-298 14206
RU-2323 14208
RU-23908 14207
RU-24756 01123
RU-28965 01207
RU-38486 14307
RU-44570 08426
RU-486 14307
RU-965 01207
Rubidazone 01604
Rufloxacin 02319
Rulid 01207

RWJ 17070 15417
450191-S 05514
6315 S 01155
710674 S 02210
7432-S 01142
S-041 15310
S-10036 03120
S 1108 01144
S-1574 05427
S-2395 07217
S-3341 08431
S-3341-3 08431
S-596 07215
S-768 15407
S 77-0777 14416
S 9490 08421
S-9490 3 08421
SA-96 05221
Sabril 05715
Sabromin 05623
Salmetedur 07111
Salmeterol 07111
Salofalk 12108
Sandimmun(e) 01406
Sandonorm 07222
Sandopril 08415
Sandostatin 03417
SAPEP 15207
Saperconazole 02217
Saprax 01131
Sapresta 08310
Sapropter.n 15414
Saquinavir 02118
Sarafloxacin 02312
Sarpul 05611
SC-29333 14102
SC-47111 02307
SCE 1365 01121
SCE-2174 01138
SCE-2787 01145
SCE 963 01138
Sch-13521 03416
Sch 16134 05435
Sch 19927 07223
Sch 20569 01307
Sch 21420 01310
Sch-29851 10114
Sch-32088 14409
Sch-33844 08415
Sch-33861 08415
Sch-39720 01142
SD-3211 08324
SE-2395 07217
Sebercim 02305
Secorvas 08424
Sedapain 05314
Sediel 05425
Seldane 10115
Selecal 07221
Selecor 07219
Selectin 08513
Selectol 07219
Selepam 05435
Selexidin 01117
Selipran 08513
Seloken 07209
Selopral 07209
Selo Zok 07209
Semotiadil 08324
Sentuloc 07212
Sepatren 01133
Septicide 02306
Seratrodast 11316
Serdolect 05409
Serefrex 08433
Serepress 08433
Serevent 07111
Serotone 12208
Seroxat 05426
Sertaconazole 02212
Serrindole 05409
Sertraline Hycrochloride 05431
Serzone 05424
Sesamodil 08324
Setastine 10109
Setiptiline 05428
Sevoflurane 04106
Sevofrane 04106
SF 572 12501
SF-86-327 02219
SG-75 08321
Sgd-24774 08508
Sgd-301-76 02213
SH-440 14407
SHB331 14309
Sibutramine 15408
Sicorten 14410
Sigmart 08321
Sildenafil 15423
Simdax 08115
Simovil 08512
Simvastatin 08512
Singulair 11317
Sinlestal 08516
Sintonal 05511
Sinvacor 08512
Sivastin 08512
Sivlor 08510
Skelid 15420
SKF 101468 05714
SKF-102362 08312
SKF-102886 06113
SKF-104864 03309
SKF 105657 14204
SKF-108566 08437
SKF-30310 06110

SKF-39162 05220
SKF-62979 06109
SKF-75073 01129
SKF-82526 08135
SKF-88373 01127
SKF-92334 10201
SKF-96022 12106
SKF 96118 13205
SKF-101468A 05714
SKF-104861A 03309
SKF-108566J 08437
SKF-82526-J 08435
SL 75-212 07210
SL 76.002 05718
SL-77.499-10 08411
SL-80.0342 05139
SL-80.0750 05440
SLD-212 07210
SL 80.0750-23N 05440
Slonnon 13211
Slureuma 05206
SM-1652 01133
SM-3997 05425
SM-5688 08434
Smodin 12302
SMS-201-995 03417
SN-105-843 02218
SN-11841 03208
SN 307 12205
SN 407 01122
SND-919 05712
Solart 05204
Soifa 11309
Solganal 05220
Solvolan 11204
Sonata 05513
Soprvan 05512
Soprol 07216
Sorbistat 11512
Sordenac 05408
Sordinol 05408
Soreton 05211
Sonatane 15103
Sostril 10204
Sotacor 07208
Sotalex 07208
Sotalol 07208
Spanidin 15421
Spara 02308
Sparfloxacin 02308
Spectrazole 01121
Spectrum 01128
Spirapril 08415
Spraprilic acid 08415
Spizef 01138
Spizofurone 12114
Splendil 08308
Sporanox 02216
Sporidyn 01138
SQ-14225 08413
SQ26776 01148
SQ-28555 08424
SQ-31000 08513
Squalamine 14417
SR-25990 13210
SR-41319 15420
SR-47436 08439
SR 95191 05419
SR 25990C 13210
Srresson 07213
ST-1396 07219
ST-2121 05314
Stablon 05427
Starcef 01128
Staril 08424
Stavudine 02108
Stilnoct 05440
Stilnox 05140
Sudac 05206
Sufrexal 08433
Sulbactam 01152
Sulconazole 02206
Sulcosyn 02206
Sulindac 05206
Sulinol 05206
S-(—)-Sulpiride 05410
Sultamicillin 01118
Sultopride Hydrochloride 05411
Sumamed 01210
Sumatriptan 05315
SUN-0588 15414
SUN-1165 08215
Suncefal 01133
Sundralen 08430
Sunrhythm 08215
Supprelin 15417
Supracef 01131
Suprane 04107
Suprasec 12303
Suprax 01131
Supressin 08412
Surbronc 11204
Surfactal 11204
Surlid 01207
Sustiva 02123
Synarel 14206
Syngard 14103
Synrelina 14206
Synvinolin 08512
Syscor 08307
T-1258 02311
T-1551 01125
T-1982 01132
T-2525 01135
T-2588 01135
T-3262 02304

T 3761 02318
T-3762 02318
TA-058 01111
TA-064 08111
TA-6366 08417
Tabe 09009
Tacalcitol 15 05
Tacef 01124
Tacrine 05622
Tacrolimus 01212
Tagamet 10201
Takacillin 01115
Takepron 12105
Taketiam 01138
Talipexole 05713
Talis 05437
Taloxa 05716
Tambocor 08213
Tametin 10201
Tampramine 05422
Tanapril 08417
Tandospirone 05425
TAP-144 03415
Tarasyn 05222
Targocid 01107
Targosid 01107
Tarivid 02316
Taseron 08433
Taural 10204
Taxol 03306
Taxol A 03306
Taxotere 03307
Tazalest 11311
Tazanol 11311
Tazanolast 11311
Tazicef 01128
Tazidime 01128
Tazobactam 01153
TBX 11512
3TC 02110
TC-80 15412
TCV 116 08440
TE-031 01208
Tebloc 12303
Tebraxin 02319
Tecipul 05428
Tedolan 05207
Teflox 02311
Teichomycin $A_2$ 01407
Teicoplanin 01407
Teicoplanin $A_2$ 01407
Teldane 10115
Teldanex 10115
Temac 02311
Temafloxacin 02311
Temocillin 01116
Temopen 01116
Temozolomide 03215
Tenidap 05205
Tenoxicam 05215
Tensobon 08413
Tensoprel 08413
Tensopril 08416
Tepirubicin 01605
Terazosin 08409
Terbasmin 07109
Terbinafine 02219
Terbul 07109
Terbutaline 07109
Terbutaline Bisdimethylcarbamate 07110
Terdin 10115
Terfenadine 10115
Terfenadine Carboxylate 10116
Terfex 10115
Terit 02221
Ternadin 10115
Terposen 10204
Tertatolol 07217
Teveten 08437
Texodil 01138
TGB 05719
THA 05622
*R*-THBP 15111
Theprubicin 01605
Therarubicin 01605
3′-Thia 2′,3′-dideoxycytidine 02110
Thiamenidine 08430
Thienamycin 01146
Thiobutarit 05221
Thiola 12501
Thiosol 12501
THP 01605
THP-ADM 01605
THP adriamycin 01605
THR 221 01137
threo Dopaserine 08434
Thymerin 03119
Tl-211 950 08415
Tiagabine 05719
Tiamenidine 08430
Tianeptine 05427
Ticalpenin 01113
Ticar 01113
Ticarcillin 01113
Ticarcillin Disodium 01113
Ticlid 13206
Ticlodix 13206
Ticlodone 13206
Ticlopidine 13206
Ticlosin 13206
Tiklid 13206
Tikosyn 08217

Tilade 11307
Tilarin 11307
Tilatil 05215
Tilcotil 05215
Tilisolol Hydrochloride 07221
Tiludronic Acid 15420
Timecef 01137
Tinset 10118
Tiobutarit 05221
Tiopromin 12501
Tiopromine 12501
Tiotropium Bromide 09011
Tiracizine Hydrochloride 08221
Tirofiban 08520
TJN-318 02207
TMS-19Q 01211
TO-188 11311
Toloxatone 05423
Tolrestat 14511
Tolrestatin 14511
Tolterodine 15422
Tolycar 01123
Tomabef 01125
Tomporan 01132
Tomuron 01135
Tomudex 03214
Topotecan 03309
Toradol 05223
Torarex 05222
Toremifene 03410
Toskusasin 02304
Tosufloxacin 02304
Tosuxacin 02301
Tracrium 04308
Trandolapril 08426
Tranilast 11313
Translon 05612
Travin 05438
Tresquim 05208
Triasporin 02216
Triatec 08420
Tridomose 14208
Tridus 08607
Triflucar 02215
Trigger 10204
Trileptal 05708
Triludan 10115
Tritace 08420
TRK-100 12110
Troglitazone 14508
Tropisetron 12207
Trovafloxacin 02314
Trovan 02314
Troxipide 12111
Trozocina 01210
Truxa 10118
TS-110 05216
TSAA-291 14205
Turec 08508
Turimycin $H_4$ 01211
Turixin 01607
TV 02 15105
TVX-1322 05204
TZC-0460 10203
U-10136 14101
U-53217 14108
U-63196 01134
U-76252 01136
U 90152 02117
U 53217A 14108
U-72107A 14510
UCB-1967 11108
UD-CG115 08114
UD-CG 115 BS 08114
U-63196E 01134
U-70226E 08218
UK 14304 07106
UK-14304-18 07106
UK 33274 08412
UK 33274-27 08412
UK-37 08319
UK-48310 08311
UK-48340-11 08311
UK-49858 02215
UK 68798 08217
Ulcedin 10201
Ulcerfen 10201
Ulcetrax 10202
Ulcex 10204
Ulcofalk 10201
Ulcomet 10201
Ulcosan 09009
Ulcuforton 09009
Ulfamid 10202
Ulfinol 10202
Ulobetasol Propionate 14415
Ultidine 10204
Ultradol 05207
Ultravate 14415
Ultroxim 01121
Uluxa 05312
Unacid PD Oral 01118
Unacim Orale 01118
Unasyn 01118
Unicard 07223
Unipril 08420
Uniquin 02307
Unitrim 02415
Unixime 01131
UP-33 901 08216
UP 34101 05109
Urion 08411
Urodic 08409

Uroxacin 02305
U-90,525 02117
Utinor 02305
Valbazen 06109
Valodin 01206
Valsartan 08438
Vantin 01136
Vantol 07212
Varacillin 01115
Vascase 08419
Vascor 08318
Vasocard 08409
Vasomet 08409
Vasotec 08414
Vasten 08513
Vaxar 02315
VD 1827 01118
VDS 03303
Veclam 01208
Vectacin 01307
Vectavir 02104
Vecuronium Bromide 04310
Velmonit 02306
Venlafaxine 05432
Venlafexine 05132
ventax 11306
Vergentan 12203
Vescil 08420
Vestarinone 08110
Viagra 15423
Vicard 08409
Videx 02111
Vigabatrin 05715
Vindesine 03303
Vinorelbine 03304
Vinorelbine Tartrate 03304
Vinpocetine 08606
Vioxx 05225
Viramune 02121
Virlix 10113
Virorax 02103
Visipaque 15309
Visiren 02316
Vistagan 07207
Vistide 02107
Vivatec 08416
51W89 04308
W-354 05716
W-6421 07207
W-7000A 07207
Wandonorm 07222
Warnzol 10117
WEB-1881 05614
WEB-1881FU 05614
WE 941-BS 05511
Wellbatrin 05430
Wellbutrin 05430
Wellcome 33-A-74 04308
Wellcome 248U 02103
Wellvone 02116
WHR-1142A 12302
Win 32729 14310
Win-35833 08507
Win-41464 02416
Win-41464-2 02416
Win-47203 08106
W-2979M 11308
WR-171669 06113
WR-2721 15207
Wy-16225 05313
Wy-44635 01133
Wy-45030 05132
Wy-45651 05432
Wy-16225V 05313
Xalata 11107
Xamoterol Hemifumarate 08113
Xamtol 08113
Xanbon 13207
Xanef 08414
Xanomeline 09012
Xatral 08411
Xefo 05216
XK 70-1 01308
XU 62 320 08511
XZ-450 01210
Y-25130 12208
Y-516 05415
Y-9179 05619
Yambolap 15412
YM-08051-1 05615
YM 08310 15207
YM 09151-2 05413
YM 09538 07218
YM 09730-5 08316
YM-11170 10202
YTR-830 01153
YTR-830H 01153
Zabromin 05623
Zadipina 08307
Zafirlukast 11315
Zagam 02308
Zalain 02212
Zalcitabine 02112
Zaleplon 05513
Zaltoprofen 05214
Zanizal 10205
Zantac 10201
Zantic 10202
Zantrene 03402
Zavedos 01606
ZD-1033 03413
ZD-1694 03214
ZE-101 10205
Zebeta 07216

Zerlar 01208
Zedolac 05207
Zeldox 05417
Zemuron 04312
Zemplatin 03408
Zentel 06109
Zerit 02108
Zestril 08416
Zetamicin 01507
Zidovudine 02109
Zileuton 11318
Zimecterin 06112
Zinacef 01121
Zinat 01122
Zinecard 03403
Zinnat 01122
Zinoconazole Hydrochloride 02208
Zinovane 05512
Ziprasidone 05417,05418
Zirtek 10113
Zithromax 01210
Zitromax 01210
ZK-36371 08322
ZK-91588 11107
ZL-101 10205
Zocor 08512
Zocord 08512
Zofran 12205
Zoladex 03209
Zoloft 05431
Zolpidem 05440
Zonisamide 05710
Zophren 12205
Zopiclone 05512
Zoroxin 02305
Zorubicin Hydrochloride 01604
Zoton 12105
Zovirax 02103
Zuclopenthixol 05408
Zyflo 11318
Zyprexa 05414
Zyrlex 10113
Zyrtec 10113
α-081785 01504

[General Information]
书名=精细化工产品手册　　药物
作者=
页数=781
SS号=0
出版日期=

封面
书名
版权
前言
目录
正文